

# RETINOBLASTOMA UNILATERAL

Estudio epidemiológico, clínico y genético en la población española entre 1996  
y 2013.

Tesis Doctoral

Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina.

María del Pino Ciudad Betegón

Director:

Dr. D. Jesús María Peralta Calvo

Madrid, 2015.

# **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Peralta, por su valioso conocimiento, ayuda y ánimo en la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Abelairas y a la totalidad de la Sección de Oftalmología Infantil del Hospital La Paz, también al Dr. Javier Alonso, por ser un modelo de trabajo y dedicación en el manejo de la oftalmología pediátrica.

A mis compañeros médicos, enfermeras, auxiliares, secretarias y celadores, al Servicio de Estadística, a la Biblioteca del Hospital La Paz, y al Departamento de Posgrado de la UAM, por su apoyo y cariño en estos años de trabajo junto a ellos, y por su paciencia en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A mi familia y amigos por su amor y comprensión incondicional, ellos son el motor y la razón por la cual todo adquiere sentido.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1. Concepto e historia .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>2. Epidemiología .....</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1 y 2.2 Epidemiología del retinoblastoma en general y del<br>retinoblastoma unilateral en particular |           |
| <b>3. Genética .....</b>   | <b>6</b>  |
| 3.1 El gen RB1, la proteína de RB1 y la supresión tumoral  |           |
| 3.2 Genética del retinoblastoma  |           |
| 3.3 Genética Clínica   |           |
| 3.4 Genética Molecular   |           |
| 3.5 Limitaciones de la genética molecular en el momento actual   |           |
| 3.6 Genética del retinoblastoma unilateral   |           |
| 3.7 Conclusiones de la genética  |           |
| <b>4. Clínica .....</b>  | <b>25</b> |
| 4.1 Clínica general  |           |
| 4.2 Clasificación clínica  |           |
| 4.2.1 Clasificación de Reese-Ellsworth   |           |
| 4.2.2 Clasificación Internacional del Retinoblastoma   |           |
| <b>5. Diagnóstico.....</b>   | <b>29</b> |
| 5.1 Diagnóstico clínico  |           |
| 5.2 Diagnóstico por imagen   |           |
| 5.2.1 Ecografía  |           |
| 5.2.2 Tomografía computerizada   |           |
| 5.2.3 Resonancia magnética   |           |
| 5.2.4 Valoración de la extensión tumoral   |           |
| 5.2.5 Resonancia magnética y retinoblastoma trilateral   |           |
| 5.2.6 Tomografía de coherencia óptica  |           |

## **6. Diagnóstico Diferencial.....34**

- 6.1 Enfermedad de Coats
- 6.2 Persistencia de la vasculatura fetal
- 6.3 Toxocariasis ocular
- 6.4 Retinopatía del prematuro
- 6.5 Cataratas congénitas
- 6.6 Otras causas menos frecuentes

## **7. Anatomía Patológica .....39**

- 7.1 Introducción a la anatomía patológica del retinoblastoma
- 7.2 Diseminación
- 7.3 Citología
- 7.4 Retinoma o retinocitoma
- 7.5 Regresión espontánea del retinoblastoma

## **8. Tratamiento.....47**

- 8.1 Objetivo terapéutico y factores a tener en cuenta
- 8.2 Opciones de tratamiento: tratamientos generales y tratamientos actuales
  - 8.2.1 Radioterapia
    - 8.2.1.1 Radioterapia externa convencional
    - 8.2.1.2 Tomoterapia
    - 8.2.1.3 Braquiterapia
  - 8.2.2 Quimioterapia
    - 8.2.2.1 Quimioterapia sistémica
    - 8.2.2.2 Quimioterapia subconjuntival
    - 8.2.2.3 Quimioterapia intraarterial
    - 8.2.2.4 Quimioterapia intravítrea
  - 8.2.3 Tratamientos focales de consolidación
    - 8.2.3.1 Fotocoagulación láser
    - 8.2.3.2 Termoterapia transpupilar
    - 8.2.3.3 Crioterapia

8.2.4 Enucleación y exenteración

|  |           |
|--|-----------|
| <b>9. Pronóstico .....</b>   | <b>59</b> |
| 9.1 Pronóstico vital, pronóstico para la supervivencia ocular,<br>pronóstico visual              |           |
| 9.2 Factores pronósticos asociados con el riesgo de diseminación<br>ocular                       |           |
| 9.3 Factores predictivos de recurrencia tumoral  |           |
| <b>10. Seguimiento y patrones de regresión .....</b>   | <b>60</b> |
| <br><b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>  | <b>63</b> |
| <br><b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>   | <b>69</b> |
| 3.1 Diseño de la investigación. Población y muestra  |           |
| 3.2 Criterios y procedimientos de selección de la<br>muestra. Criterios de Inclusión y Exclusión |           |
| 3.3 Recogida de Datos  |           |
| 3.4 Procesamiento y análisis de datos, método<br>estadístico                                     |           |
| <br><b>IV. RESULTADOS .....</b>  | <b>79</b> |
| 4.1 Edad al diagnóstico.....   | 81        |
| 4.2 Sexo.....  | 81        |

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| <b>4.3</b>  | <b>Comunidad autónoma de origen.....</b>                | <b>83</b>  |
| <b>4.4</b>  | <b>Lateralidad .....</b>                                | <b>84</b>  |
| <b>4.5</b>  | <b>Tipo de retinoblastoma .....</b>                     | <b>85</b>  |
| <b>4.6</b>  | <b>Motivo de diagnóstico .....</b>                      | <b>86</b>  |
| <b>4.7</b>  | <b>Agudeza visual en la primera visita.....</b>         | <b>88</b>  |
|             | 4.7.1 Agudeza visual en la primera visita ojo afecto    |            |
|             | 4.7.2 Agudeza visual en la primera visita ojo no afecto |            |
| <b>4.8</b>  | <b>Estadificación al diagnóstico.....</b>               | <b>91</b>  |
| <b>4.9</b>  | <b>Focalidad .....</b>                                  | <b>93</b>  |
| <b>4.10</b> | <b>Genética.....</b>                                    | <b>93</b>  |
|             | 4.10.1 Resultados del estudio genético                  |            |
|             | 4.10.2 Edad resultados genética                         |            |
|             | 4.10.3 Resultados de genética en sangre periférica      |            |
|             | 4.10.4 Resultados de genética en muestra tumoral        |            |
| <b>4.11</b> | <b>Antecedentes familiares .....</b>                    | <b>96</b>  |
| <b>4.12</b> | <b>Tratamiento recibido en el ojo afecto.....</b>       | <b>97</b>  |
|             | 4.12.1 Radioterapia externa                             |            |
|             | 4.12.2 Tomoterapia                                      |            |
|             | 4.12.3 Braquiterapia                                    |            |
|             | 4.12.4 Quimioterapia sistémica                          |            |
|             | 4.12.5 Quimioterapia subconjuntival                     |            |
|             | 4.12.6 Quimioterapia intraarterial                      |            |
|             | 4.12.7 Quimioterapia intravítrea                        |            |
|             | 4.12.8 Fotocoagulación láser                            |            |
|             | 4.12.9 Termoterapia transpupilar                        |            |
|             | 4.12.10 Crioterapia                                     |            |
|             | 4.12.11 Enucleación                                     |            |
|             | 4.12.12 Exenteración                                    |            |
| <b>4.13</b> | <b>Patrones de regresión.....</b>                       | <b>109</b> |

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| <b>4.14</b> | <b>Anatomía patológica .....</b>  | <b>109</b> |
|             | 4.14.1 Ojos enucleados  |            |
|             | 4.14.2 Edad enucleación   |            |
|             | 4.14.3 Diferenciación anatomopatológica de los ojos enucleados                    |            |
|             | 4.14.4 Infiltración de las envolturas oculares                                    |            |
|             | 4.14.5 Infiltración del nervio óptico   |            |
| <b>4.15</b> | <b>Recidivas.....</b>   | <b>115</b> |
|             | 4.15.1 Número de recidivas  |            |
|             | 4.15.2 Edad recidivas   |            |
|             | 4.15.3 Tratamiento de las recidivas tumorales                                     |            |
| <b>4.16</b> | <b>Edad estabilización de la enfermedad.....</b>                                  | <b>117</b> |
| <b>4.17</b> | <b>Agudeza visual en la última visita.....</b>                                    | <b>117</b> |
|             | 4.17.1 Agudeza visual en la última visita ojo afecto                              |            |
|             | 4.17.2 Agudeza visual en la última visita ojo no afecto                           |            |
| <b>4.18</b> | <b>Exploraciones bajo anestesia general.....</b>                                  | <b>119</b> |
| <b>4.19</b> | <b>Relación entre modalidad de tratamiento y tipo de retinoblastoma.....</b>      | <b>120</b> |
|             | 4.19.1 Relación entre tratamiento primario y tipo de retinoblastoma               |            |
|             | 4.19.2 Relación entre tratamiento de consolidación y tipo de retinoblastoma       |            |
|             | 4.19.3 Relación entre tratamiento secundario y tipo de retinoblastoma             |            |
|             | 4.19.4 Relación entre modalidad de tratamiento y retinoblastoma genética positiva |            |
| <b>4.20</b> | <b>Relación entre patrón de regresión y tratamiento recibido.....</b>             | <b>124</b> |
|             | 4.20.1 Relación entre patrón de regresión y tratamiento primario                  |            |



|                     |   |            |
|---------------------|---|------------|
| 4.20.2              | Relación entre patrón de regresión y tratamiento de consolidación   |            |
| 4.20.3              | Relación entre patrón de regresión y tratamiento secundario   |            |
| <b>4.21</b>         | <b>Pronóstico visual según el tratamiento recibido...</b>   | <b>126</b> |
| <b>4.22</b>         | <b>Enucleación.....</b>   | <b>127</b> |
| 4.22.1              | Relación entre ojos enucleados de nuestra serie y tipo de retinoblastoma                                      |            |
| 4.22.2              | Relación entre la edad al diagnóstico y la edad de enucleación  |            |
| 4.22.3              | El análisis del período de seguimiento libre de enucleación según el tratamiento recibido                     |            |
| 4.22.4              | Tiempo de supervivencia hasta enucleación   |            |
| 4.22.5              | Medias y medianas para tiempo de supervivencia  |            |
| 4.22.6              | Relación entre tiempo entre diagnóstico y enucleación   |            |
| 4.22.7              | Relación entre ojos enucleados de forma primaria y secundaria   |            |
| 4.22.8              | Relación entre tratamiento primario y enucleación   |            |
| 4.22.9              | Relación entre momento de enucleación y tipo de retinoblastoma  |            |
| 4.22.10             | Relación entre período de enucleación y tipo de retinoblastoma  |            |
| 4.22.11             | Relación entre estadiaje al diagnóstico y enucleación   |            |
| <b>4.23</b>         | <b>Enucleación y exploraciones bajo anestesia general.</b>  | <b>142</b> |
| 4.23.1              | Relación entre enucleación y exploraciones bajo anestesia general   |            |
| 4.23.2              | Relación entre los pacientes enucleados de forma primaria y el número de exploraciones bajo anestesia general |            |
| <b>V. DISCUSIÓN</b> | <b>.....</b>  | <b>147</b> |

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b> | <b>175</b> |
|------------------------------|------------|

|   |            |
|---|------------|
| <b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>179</b> |
|---|------------|

## **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. Concepto e historia

El retinoblastoma es un tumor maligno de las células primitivas de la retina sensorial, que típicamente se presenta en la primera infancia de la vida del niño<sup>1,2,3,4</sup>.

El cáncer en el niño es infrecuente y siempre ha despertado curiosidad. La observación de una enorme proptosis y rápido crecimiento de un tumor unilateral en un niño de 3 años de edad, impulsaron a Pieter Pauw (1564-1617), un anatomista del siglo 16, a llevar a cabo una autopsia. Sus notas publicadas de la autopsia fueron redescubiertas en el siglo 19, primero por el oftalmólogo alemán e historiador Julius Hirschberg y luego por Edwin B. Dunphy, de Boston, Massachusetts, quien sugirió que el niño padecía un retinoblastoma<sup>5</sup>.

James Wardrop en 1809 utilizó el término “Fungus haematodes”, “Observations on the fungus hæmatodes, or soft cancer, in several of the most important organs of the human body”, para definir esta lesión<sup>6</sup>. Wardrop describió por primera vez el retinoblastoma como una entidad específica y propuso la enucleación precoz como tratamiento<sup>7,8</sup>.

Langenbech Robin y Nystin de París, tras la observación de ojos diseccionados, concluyeron que el origen del tumor estaba en la retina, confirmándolo posteriormente con un microscopio en 1836<sup>9</sup>.

Virchow en 1864 sugirió el origen glial del tumor, pasando a denominarse “glioma de la retina”. Unos años después, en 1897, Wintersteiner propuso el término de “neuroepitelioma” debido a la presencia de rosetas. Pero es finalmente en el año 1926, cuando la American Ophthalmological Society aceptó oficialmente el término “retinoblastoma”<sup>10,11</sup>.

En 1963 se creó la “Clasificación de Reese-Ellsworth”, basada en el estadiaje del retinoblastoma y en la probabilidad de preservar el ojo tras el tratamiento con radioterapia externa<sup>12</sup>.

En 1970 Tso y sus colaboradores establecieron que el tumor se originaba a partir de precursores de fotorreceptores<sup>8</sup>.

Es en París, en abril del año 2003, donde un grupo de expertos pertenecientes al Childrens Oncology Group (COG), presentaron la “Clasificación Internacional del Retinoblastoma” (CIRB), clasificación que hoy en día sigue en vigor<sup>11,13</sup>.

## **2. Epidemiología**

### **2.1 y 2.2 Epidemiología del retinoblastoma en general y del retinoblastoma unilateral en particular**

El retinoblastoma es un tumor maligno cuyo origen se encuentra en las células de la retina<sup>14</sup>. Es el tumor intraocular maligno más frecuente de la infancia<sup>1,3</sup>, representando alrededor del 1-3% de los cánceres en niños y aproximadamente el 1% de todos los cánceres<sup>3,15,16</sup>. Según observaciones realizadas en el “National Cancer Institute” de los Estados Unidos en el año 2009, el retinoblastoma es el tercer cáncer primario sólido en frecuencia (14,1%) en pacientes menores de 20 años<sup>17</sup>.

El retinoblastoma posee una incidencia de 1/14.000-23.000 nacidos vivos<sup>18,19,20</sup>, sin presentar preferencia alguna por sexo o raza<sup>21</sup>. Tampoco presenta predilección por alguno de los ojos, aunque en alrededor del 30% de los casos la presentación es bilateral<sup>22,23</sup>. La edad media de diagnóstico es de 18 meses en conjunto; en el caso de los tumores bilaterales, la edad

media de diagnóstico son 12 meses y en los niños que padecen tumores unilaterales asciende a 24 meses<sup>12,15</sup>.

Asimismo, se ha descrito que el retinoblastoma hereditario tiene riesgo de presentar otros tipos de cánceres extraoculares, con una incidencia acumulada del 36% al 50%, mientras que en los pacientes con retinoblastoma no hereditario ésta desciende al 5,7%<sup>24,25</sup>.

A pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia, el retinoblastoma tiene serias consecuencias en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, así como en su supervivencia. La detección precoz del retinoblastoma es el factor más importante para el pronóstico favorable o no del mismo. Sin embargo, a pesar de ser un cáncer con alto grado de malignidad, con un tratamiento adecuado el retinoblastoma tiene una supervivencia del 90-95%<sup>26,27,28</sup>.

Se ha descrito una diferencia en el pronóstico ocular y sistémico entre los niños con retinoblastoma de países desarrollados y los pacientes originarios de países subdesarrollados. En los países desarrollados el retinoblastoma se diagnostica con mayor frecuencia cuando el tumor es aún intraocular, en contraste con lo que ocurre con los países subdesarrollados, en los que el diagnóstico es tardío y el tumor tiene la posibilidad de extenderse al nervio óptico, órbita o incluso diseminarse dando lugar a metástasis<sup>29</sup>. En países desarrollados, la tasa de supervivencia es del 90-95% en los niños con retinoblastoma, pudiendo llevar una vida larga y productiva, sin embargo en los países subdesarrollados el 30% de los niños mueren a causa de la extensión del tumor<sup>30</sup>.

En los países tropicales y subtropicales subdesarrollados, entre los que se encuentran África Central, Sur de Asia y América Central, el retinoblastoma es uno de los tumores sólidos más frecuentes en la infancia, ocupando en algunos casos el primer puesto en frecuencia<sup>31-45</sup>. Esto en parte es debido a la diferencia en la incidencia de los tumores unilaterales no hereditarios respecto a los países desarrollados.

La incidencia de tumores hereditarios es bastante uniforme entre los distintos países del mundo, de lo que se obtiene como conclusión que el ambiente tiene poca influencia en el desarrollo de este tipo de tumores<sup>46</sup>.

Por el contrario, se ha visto que existe una marcada diferencia geográfica en la incidencia de tumores unilaterales no hereditarios. Se ha barajado la posibilidad de identificar una posible etiología vírica, como es el caso del virus del papiloma humano, en los países tropicales y subtropicales<sup>47</sup>. Añadido a eso, y a pesar de que ambos factores deben ser valorados de forma más detallada, se ha tenido en cuenta la existencia de una posible asociación entre una dieta carente en frutas y verduras en las gestantes de los países subdesarrollados y la aparición de retinoblastoma unilateral no hereditario en el niño<sup>48</sup>.

El diagnóstico precoz junto con un correcto manejo terapéutico, son las piezas fundamentales para disminuir el impacto que tiene esta patología, especialmente debido a que los pacientes afectados son pacientes que forman parte de la población pediátrica.

### **3. Genética**

Para el desarrollo de un retinoblastoma es fundamental que exista una mutación genética previa<sup>49</sup>. El evento genético consiste en la inactivación de ambos alelos del gen del retinoblastoma (RB) en el locus 13q14 mediante la aparición de translocaciones, deleciones, inserciones o mutaciones puntuales<sup>50</sup>.

### **3.1 El gen RB1, la proteína del RB1 y la supresión tumoral**

Bishop y Varmus fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1989 por descubrir, entre otras cosas, el primer antioncogen o gen supresor tumoral, descrito en el gen RB1. Debido a estos hallazgos se pudo comprender el origen del desarrollo de tumores malignos a partir de cambios producidos en los genes normales de la célula. Estos cambios se asociaron a la influencia de virus, radiaciones y sustancias químicas, pudiendo existir otros factores.

El gen del retinoblastoma RB1, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 en la región 14, es un gen supresor tumoral que codifica la proteína del RB 1, proteína nuclear de 110 kilodaltons (kd) con 928 aminoácidos (aa), cuya función consiste en chequear parte del ciclo celular<sup>51</sup>. Se ha demostrado que la principal función de la proteína RB1 en el ciclo celular es inhibir la transición de las células de la fase gap 1 (G1) a la fase S, a pesar de que también desempeña otras funciones en otras fases del ciclo celular<sup>52,53</sup>. En condiciones normales fisiológicas, la proteína codificada por el gen RB1 regula de manera negativa la proliferación celular, por lo tanto su inhibición desemboca en la eliminación de esta barrera, dando lugar a un crecimiento celular anárquico que finalmente conduce a la producción tumoral<sup>54</sup>. Estos genes supresores de tumores desempeñan una regulación negativa sobre el ciclo celular, debido a que su inactivación incrementa las probabilidades de desarrollar un cáncer, de ahí su denominación. El desarrollo de la enfermedad tiene su origen en la mutación de ambos alelos normales, dando lugar a la inactivación de los mismos<sup>50</sup>.

Respecto a la ruta de RB, además de que el gen RB1 ha sido el primer gen identificado como supresor tumoral, la ruta de RB también ha sido la primera y es una de las principales rutas de los genes supresores de tumores en el cáncer humano. La proteína RB1 es fundamental en la regulación del ciclo celular, en la senescencia, en la diferenciación y en la apoptosis celular, siendo todos esos procesos regulados durante el desarrollo tumoral<sup>55</sup>. Mientras que la



ruta de RB está alterada virtualmente en todos los tumores, el gen RB1 aparece mutado en un limitado espectro de tumores. En los demás, la proteína RB1 es inactivada manteniéndose en un estado de hiperfosforilación. La alteración de la ruta de RB se logra mediante el control del estado de fosforilación del RB a través de kinasas e inhibidores de kinasas. La fosforilación de ciertos sitios específicos regula distintas funciones de RB, poniendo de manifiesto una compleja regulación<sup>56</sup>.

En los últimos años el avance en el conocimiento de la proteína codificada por el gen RB1 en el campo de la biología del cáncer en general, y del retinoblastoma en particular, ha progresado de forma importante<sup>57</sup>.

Se ha detectado que la mayoría de las mutaciones identificadas son del tipo frameshift y nonsense, apareciendo en menor frecuencia mutaciones del tipo inframe, missense o splicing<sup>58,59</sup>.

Las mutaciones frameshift y nonsense dan lugar a proteínas truncadas no funcionales. Las mutaciones inframe generan proteínas con desaparición de uno o varios aminoácidos aunque no son proteínas truncadas, solíendose asociar a fenotipos de baja penetrancia. Las mutaciones missense dan lugar a un cambio de aminoácido por otro sin ocasionar tampoco proteínas truncadas, estando casi siempre asociadas a fenotipos de baja penetrancia. Las mutaciones del tipo splicing perturban el procesamiento del ARN, y dependiendo del exón alterado dan lugar a proteínas truncadas o proteínas con alteraciones semejantes a las causadas por las mutaciones del tipo inframe<sup>60</sup>.

Cerca del 5% de las mutaciones son debidas a alteraciones cromosómicas extensas entre las que se encuentran las deleciones, las translocaciones o las inversiones cromosómicas, estando con frecuencia asociadas al síndrome de 13q, consistente en retinoblastoma unilateral asociado a retraso mental, microcefalia y otras anormalidades sistémicas<sup>61</sup>. Estas mutaciones, al ser microscópicas, pueden ser detectadas mediante técnicas de citogenética con microscopía convencional o mediante hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH).

En cuanto al síndrome de 13q, para explicar la unilateralidad del tumor, parece ser que muchas de las deleciones 13q en la línea germinal afectan a más genes, además de RB1<sup>62</sup>. Esto hace que se vean afectados genes que resultan esenciales para la supervivencia celular. Como la segunda mutación en el tumor suele ser la pérdida del alelo normal y la duplicación del alelo mutado, entonces esas células no tendrían esos genes esenciales para la supervivencia y morirían. Para que se forme el tumor, la segunda mutación debería ser una mutación puntual en RB1 o una deleción pequeña que solo afectara al gen RB1<sup>63</sup>. De esta manera, las células tumorales tendrían los dos alelos de RB1 mutados y todavía conservarían esos genes esenciales para la supervivencia celular.

Las mutaciones submicroscópicas macromoleculares son deleciones relativamente grandes de fragmentos de ADN, constituyendo del 15% al 20% de los casos. Sin embargo, éstas son lo bastante pequeñas como para no poder ser detectadas mediante las técnicas citogenéticas habituales, pudiendo ser detectadas mediante análisis de reordenamiento del ADN, con técnicas de hibridación de ADN (Southern blot)<sup>64</sup>.

Sin embargo, en un 75-80% de los casos, las mutaciones se corresponden con cambios sutiles en la secuencia del ADN, dando lugar a sustituciones o pequeñas inserciones o deleciones de unos pocos nucleótidos. Este tipo de mutaciones submicroscópicas micromoleculares sólo pueden ser detectadas mediante técnicas de biología molecular complejas de alta resolución tales como el análisis de polimorfismos conformacionales de ADN de cadena sencilla (SSCP) y la secuenciación<sup>65,66</sup>.

### **3.2 Genética del retinoblastoma**

En sus orígenes el estudio genético se limitaba al análisis del cariotipo, que manifestaba alteraciones cromosómicas en muy pocos casos, aportando una información pobre y con escasa utilidad en la práctica clínica. Menos del 10%

de los pacientes con retinoblastoma presentan una anomalía en el cromosoma 13q, normalmente en forma de deleciones, que puedan ser identificadas mediante un cariotipo<sup>67</sup>. Pero gracias a la aparición de la ingeniería genética, entre la que se encuentra la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las técnicas de secuenciación, etc, se ha impulsado el avance en el estudio genético de muchas enfermedades, con la importancia que conlleva en el espectro de las enfermedades oncológicas, como es el caso del retinoblastoma<sup>68</sup>.

La terminología genética empleada sobre retinoblastoma puede llevar a confusión. En ocasiones se utiliza el término unilateral refiriéndose a los casos esporádicos y no hereditarios, sin embargo, está descrito que el 10-15% de los retinoblastomas son unilaterales y hereditarios<sup>49</sup>. Ésta es la razón por la cual diversos trabajos sobre retinoblastoma, que no aportan información sobre la genética del RB1 en los pacientes estudiados y reportan la unilateralidad del tumor, posiblemente estén contaminados por los casos unilaterales hereditarios, dando una falsa información acerca de que los pacientes con tumores esporádicos presenten un elevado riesgo de segundos tumores<sup>69</sup>.

Se denominan retinoblastomas esporádicos a los que carecen de historia familiar, sin embargo, esto no quiere decir que no sean hereditarios. Se estima que aproximadamente el 90-93% de todos los retinoblastomas, hereditarios o no, que se manifiestan clínicamente como esporádicos, es decir, sin historia familiar conocida, son debidos a mutaciones de novo. Por definición, todas las mutaciones somáticas serán de novo, y éstas no tendrán importancia en cuanto a heredabilidad.

Por lo tanto, los pacientes con tumores no hereditarios presentan mutaciones no germinales o somáticas en el gen RB1, pudiendo estar presentes únicamente en las células somáticas de la retina. En cambio, los pacientes con tumores hereditarios presentan mutaciones en la línea germinal RB1, presentes en todas las células del cuerpo, tanto en la línea somática como en la germinal.

Para la realización de un estudio genético riguroso sería imprescindible conocer el análisis genético completo de todos los pacientes y de sus familiares.

El conocimiento de la fisiopatología del retinoblastoma ha sido fundamental en la comprensión de las bases genéticas del cáncer. Aunque la incidencia del retinoblastoma se estima en torno a 1/14.000-23.000 nacidos vivos, debido a sus características genéticas el retinoblastoma ha sido decisivo en el conocimiento de la etiología y el desarrollo de otros tumores localizados en pulmón, mama y próstata, entre otras localizaciones.

El gen RB1 es por ello un gen especial, tanto por las características de su patrón hereditario, como por lo que decíamos previamente, el gen RB1 fue el primer gen supresor clonado.

Para el desarrollo del retinoblastoma son suficientes y necesarias dos mutaciones que afecten a cada una de las dos copias del gen del retinoblastoma. La primera mutación puede aparecer en los precursores de las células de la retina y como consecuencia estar presente únicamente en las células tumorales, denominándose entonces retinoblastoma no hereditario. Por el contrario, la mutación puede estar presente en la mayoría de las células del organismo, pasando a denominarse retinoblastomas hereditarios. Además, la segunda de las mutaciones que inactiva la copia restante del gen tiene lugar siempre en las células de la retina, dando lugar a la formación de un tumor con ambas copias del gen inactivadas<sup>70</sup>.

Se conocen dos formas de retinoblastoma en función de la herencia, hereditario, suponiendo el 40% de los casos, y no hereditario, 60% de los casos.

Cuando la transmisión de la enfermedad es hereditaria, la inactivación del gen ocurre en la línea germinal, y en el momento en el que ambos alelos se pierdan, cada célula del cuerpo potencialmente puede entrar al proceso de carcinogénesis<sup>71,72</sup>. En torno al 85% de estos pacientes presentarán tumores

bilaterales y multifocales. El patrón de herencia típico en los retinoblastomas hereditarios es de tipo autosómico dominante. Se ha descrito que la mayoría de las mutaciones de la línea germinal tienen su origen en la copia heredada del padre, proponiendo una mayor susceptibilidad a las mutaciones durante la espermatogénesis que durante la ovogénesis<sup>72,73,74</sup>.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario son portadores de mutaciones en la línea germinal, pudiendo transmitir por tanto la enfermedad a la descendencia. Los niños que han heredado de sus padres una copia mutada del gen del retinoblastoma tienen una probabilidad del 90% de desarrollar el cáncer. De éstos un 60-70% serán bilaterales y el 30% restante serán tumores unilaterales.

Existe otra posibilidad, y es que ocurra la mutación en la formación del gameto o en estadios tempranos de la embriogénesis. En este caso no hay historia familiar previa de retinoblastoma, sin embargo, el paciente que sufra la mutación de novo y padezca el retinoblastoma, podrá transmitírselo a la descendencia. Este tipo de retinoblastoma hereditario supone el 30% de los casos.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen el riesgo de padecer retinoblastomas primarios adicionales en el mismo ojo o en el contralateral, además de otras neoplasias con una tasa de 1% por año de vida. Los cánceres secundarios que pueden padecer los pacientes con retinoblastoma de tipo hereditario incluyen el sarcoma osteogénico de cráneo, el sarcoma osteogénico de huesos largos, los sarcomas de tejidos blandos, los pinealoblastomas, los melanomas cutáneos, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama<sup>75</sup>. Hay que tener en cuenta que estos tumores podrán ser la causa de la muerte del paciente a largo plazo<sup>76</sup>.

En cuanto al retinoblastoma de tipo no hereditario (60% de los casos) éste se caracteriza por ser unilateral y unifocal en mayor frecuencia, y si se resuelve, los pacientes tienen una esperanza de vida normal. La pérdida de función de ambos alelos del gen RB1 ocurre en el mismo tumor. Este tipo de tumor lo

padece 1 de cada 25.000 niños aproximadamente, y debido a que la mutación del gen RB1 es somática, los miembros de la familia y la descendencia no están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Asimismo, tampoco existe riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias<sup>77</sup>. Los datos epidemiológicos muestran diferencias geográficas llamativas en la incidencia del retinoblastoma unilateral no hereditario, indicando que el ambiente puede ser un factor a tener en cuenta en el desarrollo del retinoblastoma con más influencia de la sospechada.

La adecuada diferenciación de los tres tipos de retinoblastoma, las dos formas hereditarias y la forma no hereditaria, es fundamental para el pronóstico del paciente afecto por la enfermedad y de sus familiares.

A los portadores de una mutación en la línea germinal se les deberán realizar exploraciones oftalmológicas que incluyan funduscopias de forma más rigurosa. Para ello es fundamental el diagnóstico genético. Además el diagnóstico genético será fundamental en el momento del diseño de las estrategias de seguimiento del paciente afectado por el retinoblastoma, así como en la elección de las modalidades de tratamiento indicados en cada caso, debido a que el empleo de la quimioterapia y la radioterapia están asociadas con la aparición de neoplasias secundarias en los pacientes con retinoblastoma de tipo hereditario<sup>77</sup>.

### **3.3 Genética clínica**

Los dos pilares fundamentales de la genética clínica son la elaboración de la historia familiar y el cálculo de riesgos genéticos.

La historia familiar pretende recomponer el árbol genealógico para identificar otros miembros de la misma familia que puedan estar afectados por la enfermedad, permitiendo determinar además el tipo de herencia.

En cuanto a la estimación del riesgo genético éste se expresa como una probabilidad, es decir en modo fraccional o porcentaje. El riesgo genético por lo tanto es la probabilidad que tiene un individuo de la familia de padecer la enfermedad. Se calcula a partir de los datos del árbol genealógico que nos permiten deducir el tipo de herencia y aplicar las leyes mendelianas.

Un concepto fundamental derivado de lo anterior es el consejo genético. Según la definición de la Sociedad Americana de Genética Humana del año 1975, "el consejo genético es un proceso de comunicación que trata de los problemas humanos asociados con la ocurrencia, o riesgo de ocurrencia, de un trastorno genético en una familia. Este proceso requiere que una o más personas adiestradas de forma apropiada ayuden al individuo o familia a: 1) comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, la evolución probable del trastorno y el tratamiento disponible; 2) apreciar el modo en que la herencia contribuye al trastorno y el riesgo de recurrencia en parientes concretos; 3) comprender las alternativas para enfrentarse al riesgo de recurrencia; 4) escoger un curso de acción que les parezca apropiado a la vista de su riesgo, sus objetivos familiares y sus normas éticas y religiosas, y actuar de acuerdo con la decisión tomada, y 5) procurar la mejor adaptación posible a la enfermedad en un miembro afectado de la familia y/o al riesgo de esta enfermedad".

Las pruebas genéticas para la detección de la mutación RB1 han mejorado la identificación de portadores, facilitando el asesoramiento genético<sup>78</sup>. Ello permite la realización de un consejo genético adecuado, estableciendo un mejor pronóstico de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de pacientes y familiares.

### **3.4 Genética molecular**

La genética molecular es la rama que estudia la estructura y la función de los genes a nivel molecular. La genética molecular permite determinar los patrones

de herencia y entre sus aplicaciones está la terapia génica, empleando las técnicas obtenidas de la genética y de la biología molecular.

A principios de los años noventa, gracias al desarrollo de la biología molecular se describió el patrón de herencia del retinoblastoma. La transmisión de una copia inactivada del RB condicionaba la predisposición para desarrollar retinoblastoma. La inactivación de la segunda copia era la condición indispensable para que se desarrollara finalmente el tumor.

En los primeros años en los que se comenzó a emplear el estudio genético únicamente se incluían pacientes con familiares afectados por retinoblastoma. Más adelante se empezaron a incluir los casos bilaterales. En la actualidad, gracias a la experiencia y los resultados obtenidos, se recomienda el estudio genético de todos los pacientes diagnosticados de retinoblastoma y en caso de objetivarse alteraciones en la línea germinal, también de sus familiares.

Como decíamos, el retinoblastoma se caracteriza por la presencia en el tumor de dos mutaciones inactivantes en ambos alelos del gen del retinoblastoma<sup>79</sup>. En el caso de tumores hereditarios, o lo que es lo mismo con mutación germinal, es posible detectar una de las mutaciones en el ADN de sangre periférica del paciente<sup>80</sup>. En los casos en los cuales la identificación de una mutación en el ADN es detectada en sangre periférica, esto indica que el sujeto está genéticamente predispuesto al desarrollo de retinoblastoma. Por el contrario, en los casos no hereditarios, los que carecen de mutación germinal, ambas mutaciones se encuentran exclusivamente en el tumor, y por ello, no existe predisposición genética al desarrollo de retinoblastoma<sup>49</sup>.

Por lo tanto, los pacientes con antecedentes familiares de retinoblastoma, el retinoblastoma bilateral, y aproximadamente un 15-20% de los retinoblastomas unilaterales, son portadores de mutaciones germinales en uno de los alelos del gen del retinoblastoma, que les predispone al desarrollo del cáncer<sup>70</sup>.

Hasta la aparición de las técnicas de análisis del ADN, únicamente se podía establecer la probabilidad de tener descendencia con riesgo de desarrollar



retinoblastoma basándose en grandes estudios poblacionales, de una forma empírica<sup>81</sup>. Sin embargo, la genética molecular permite describir el genotipo de los miembros de una misma familia, estimando el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Es por ello, que la realización de un diagnóstico molecular en los pacientes afectados de retinoblastoma y en sus familiares posee un alto valor, teniendo una especial importancia en lo referente al consejo genético<sup>82</sup>.

Actualmente hay consenso en considerar que existe un único locus para retinoblastoma, RB1, mutado en todas las formas de retinoblastoma. Cerca del 75-80% de las mutaciones localizadas en el gen RB1 corresponden a mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones. Es posible identificar estas mutaciones mediante la secuenciación completa del gen RB1. La secuenciación completa del gen RB1 consiste en la identificación de la región promotora y de los 27 exones codificantes.

El desarrollo durante los últimos años de numerosas técnicas de rastreo de mutaciones y su aplicación al estudio del gen RB1, han permitido identificar en las diferentes poblaciones más de 200 mutaciones somáticas y germinales distintas que causan retinoblastoma; grandes deleciones, deleciones exónicas, pequeñas deleciones o pequeñas inserciones que causan corrimiento de la pauta de lectura, sustituciones nucleotídicas puntuales que dan lugar al cambio de un aminoácido, mutaciones puntuales que alteran el procesado de las secuencias intrónicas y mutaciones puntuales que originan codones de parada prematura<sup>83</sup>.

En las estrategias de diagnóstico genético se puede proceder a la realización de un diagnóstico directo, consistente en el análisis de un individuo para ver si es portador de la mutación concreta que causa la enfermedad en esa familia, o por el contrario aplicaremos el denominado diagnóstico indirecto, en el cual se llevará a cabo el análisis de marcadores genéticos en la familia, para ver si el consultando ha heredado el cromosoma con la mutación.

El análisis indirecto se caracteriza por la posibilidad de ser más rápido, sencillo y económico que el análisis directo. Sin embargo, el principal inconveniente del diagnóstico indirecto es que sólo se puede emplear en los casos familiares, siendo necesaria la participación en el estudio de un múltiple número de familiares, para los que es imprescindible conocer si están afectados o no. Además, es necesario que algún miembro de la familia, el probando o caso índice, tenga un diagnóstico clínico 100% certero de la enfermedad.

En cuanto a los métodos de detección de mutaciones directo, que radica en el estudio de un gen cuya implicación en el desarrollo de una enfermedad ya ha sido demostrada para detectar la presencia de mutaciones en el mismo, disponemos de varias técnicas de las que se detallan algunas de ellas a continuación.

Actualmente, la secuenciación del ADN es la técnica más empleada para el análisis directo, considerándose el método de referencia. Para ello se requiere una muestra de sangre periférica u otro tejido del consultante, a partir de la cual se aísla su ADN genómico<sup>84</sup>. Mediante la PCR se amplifican todos los exones, junto con las secuencias intrónicas flanqueantes de cada exón, que finalmente mediante la reacción de secuenciación son examinados nucleótido a nucleótido. Con esta técnica se localizan las diferencias con respecto a la secuencia de referencia del gen. Las secuencias de referencia se obtienen a partir de bases de datos públicas como GenBank mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI). Las mutaciones deben ser descritas según la nomenclatura internacional siguiendo las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS).

También se pueden emplear técnicas más económicas que la secuenciación del ADN como el SSCP. Los métodos de barrido para la detección rápida de mutaciones sin identificar el tipo concreto de mutación incluyen el SSCP. Este análisis no nos dice de qué tipo de mutación se trata, para eso sería necesario secuenciar este producto de PCR y compararlo con la secuencia normal. La ventaja de esta técnica es que nos permite descartar la presencia de mutaciones rápidamente, ahorrando en tiempo y recursos.

La técnica PCR-SSCP es un proceso en el cual los productos de PCR son desnaturalizados en cadenas simples de ADN, luego renaturalizados para favorecer los apareamientos intracatenarios y finalmente analizados en un gel de poliacrilamida. Con ello, la estructura de cada hebra de ADN adoptará una conformación dada, dependiente de la secuencia nucleotídica, que afectará su migración en el gel. De esta manera, dos productos de PCR con diferencias puntuales en su secuencias, presentarán distintos patrones electroforéticos de los fragmentos de ADN monocatenarios. Esta técnica, como se comentaba anteriormente, no permite identificar la mutación concreta, para ello es necesario secuenciar los productos de la PCR y compararlo con la secuencia normal. Sin embargo, la utilidad de esta técnica deriva en que permite descartar la presencia de mutaciones de una manera rápida y sencilla.

La técnica SSCP aplicada para genotipar se ha usado para descubrir nuevos polimorfismos en el ADN, aunque actualmente está siendo reemplazada por las nuevas técnicas de secuenciación directa del ADN, dado que son más eficientes y precisas.

En relación a los métodos de comprobación para detectar la presencia de una mutación específica, disponemos de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) o "Multiplex PCR"<sup>85</sup>. Esta técnica permite detectar grandes mutaciones que impliquen a un exón entero, a múltiples exones o a un gen completo. En caso de que la secuenciación completa del gen RB1 no permita la identificación de una mutación, entonces se puede llevar a cabo un estudio de MLPA consistente en el screening de diferentes regiones del ADN mediante el análisis de un conjunto de sondas que hibridan simultáneamente en distintos puntos de la región de interés, y permiten la identificación de deleciones que afectan a uno o varios exones. Esta técnica determina el número de copias de hasta 45 genes en un solo ensayo, pudiendo discriminar secuencias que difieren en un único nucleótido. En algunas ocasiones el análisis de MLPA se combina con análisis de microsatélites intra y extragénicos. Estas alteraciones son detectadas en aproximadamente el 13% de los casos con retinoblastoma y mutación en la línea germinal.

Las técnicas de análisis directo pueden aplicarse a ADN procedente de distintos tipos de muestra, debido a que trabajan con secuencias amplificadas mediante PCR. Por lo tanto, es posible detectar la presencia de mutaciones en ADN de sangre periférica y muestras tumorales, entre otras.

### **3.5 Limitaciones de la genética molecular en el momento actual**

A pesar de que los estudios de polimorfismos y de segregación alélica permiten descartar la existencia de grandes deleciones que involucran al gen completo del retinoblastoma, sin embargo, en ocasiones no es posible descartar la existencia de deleciones intragénicas, no pudiendo ser detectadas mediante las técnicas empleadas<sup>86</sup>.

De igual forma, hay casos en los que no se puede descartar tampoco la posibilidad de que el paciente sea portador de una mutación germinal en el gen del retinoblastoma localizada en regiones reguladoras todavía no caracterizadas, o incluso de alteraciones en algún gen todavía no identificado que pueda predisponer a desarrollar retinoblastoma<sup>87</sup>.

Existe también la posibilidad de mosaicismo en el paciente, o lo que es lo mismo, la presencia de una mutación en un porcentaje de las células del sujeto pero no en todas, habiéndose descrito esta circunstancia en hasta un 10% de los casos<sup>79,82</sup>.

La ausencia de mutación en el ADN de sangre periférica de los progenitores no permite descartar la posibilidad de transmisión de la mutación a la descendencia, debido a la existencia de estos casos de mosaicismo. Estos individuos son en los que la mutación no está presente en las células sanguíneas pero sí en las células germinales. En estos casos podría ser de interés, la realización de un estudio de una muestra de semen para comprobar

si la mutación está presente en los espermatoцитos<sup>79</sup>. Las mutaciones de novo en la línea germinal ocurren más frecuentemente en el gameto paterno, y la explicación se halla en que las continuas divisiones celulares en la espermatogénesis dan lugar a un incremento en los errores de la replicación<sup>83</sup>.

Esta situación dificulta la detección de la mutación en las células de sangre periférica, sin embargo, aunque la mutación no consiga ser detectada, el paciente tiene predisposición genética a padecer la enfermedad y a transmitir la mutación a su descendencia<sup>88</sup>. Es por ello, que en caso de duda de hallarnos ante uno de estos casos, se recomienda el estudio genético a la descendencia del paciente.

Por otro lado, se ha visto que los pacientes con un genotipo que tenga mayor resistencia al tratamiento quimioterápico deben ser evaluados de forma más estrecha y tratados con distintas armas terapéuticas desde un inicio . Las razones de esta asociación aún no son conocidas , pero es probable que la existencia de alteraciones genéticas secundarias , diferentes según el tipo de mutación germinal, puedan tener alguna relación con la agresividad tumoral y la resistencia al tratamiento<sup>89</sup>.

### **3.6 Genética del retinoblastoma unilateral**

Debe también tenerse en cuenta que se estima que sólo el 15-20% de los retinoblastomas unilaterales son portadores de mutaciones germinales en el gen del retinoblastoma. En estos casos, el análisis molecular debe ser realizado desde el inicio, si es posible en una muestra congelada del tumor, para determinar las mutaciones presentes en el mismo, y posteriormente comprobar su existencia o ausencia en el ADN de sangre periférica<sup>80</sup>. En la experiencia del Dr Javier Alonso García de la Rosa, un 19% de los pacientes con retinoblastoma unilateral y sin antecedentes familiares son portadores de una mutación germinal detectable en sangre periférica.

El retinoblastoma es hereditario cuando la detección de una de las mutaciones del tumor es identificada en el ADN constitucional, formando parte de la línea germinal. Del mismo modo, la mutación puede ser estudiada también en los progenitores, determinando si se trata de una mutación de novo<sup>90</sup>.

Todos los retinoblastomas no hereditarios son unilaterales y en ellos no hay posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia, ya que las mutaciones en el gen RB1 están presentes únicamente en las células que forman el tumor.

Sin embargo, la ausencia de mutaciones en el ADN de sangre periférica de los progenitores, no nos debe hacer olvidar la posible existencia de casos de mosaicismo. En estos pacientes, la mutación puede estar presente en las células germinales del progenitor, por ejemplo en los espermatoцитos del padre, y como consecuencia poder transmitir la mutación a sus descendientes<sup>79</sup>.

Como resultado de la mejoría en los métodos de diagnóstico y tratamiento, el número de enucleaciones ha disminuido considerablemente, teniendo como consecuencia la dificultad a la hora de obtener tejido tumoral para este tipo de estudios moleculares.

Ya en 1991 Cowell JK. en una revisión sobre la genética molecular del retinoblastoma, afirmó que la identificación del portador del gen en familias afectas de retinoblastoma pronto sería posible<sup>81</sup>. Esto significaría que los exámenes oftalmológicos bajo anestesia general realizados con frecuencia a todos los hijos de padres afectos y otros familiares de pacientes con retinoblastoma ya no serían necesarios, y los recursos clínicos podría concentrarse en los pacientes portadores<sup>91</sup>.

Noorani HZ et al. publicaron un estudio en el año 1996 en el que compararon los costes directos sobre el sistema sanitario del estudio molecular respecto al screening convencional, de los parientes de los pacientes afectados de retinoblastoma. El coste calculado (en dólares canadienses) del screening convencional fue de 31.430 dólares (23.015 euros aproximadamente) para una

familia en la que hubiera 7 parientes con riesgo de padecer la enfermedad. El coste fue calculado en base a 3 exámenes clínicos y 8 exploraciones bajo anestesia general durante los 3 primeros años de vida de cada pariente. En cuanto al estudio molecular, que implicaba la búsqueda de la mutación genética en RB1 del probando, el estudio de los familiares en busca de la mutación y el seguimiento clínico similar a la estrategia convencional para los parientes portadores de la mutación, se calculó en 8.674 dólares canadienses (6.350 euros aproximadamente).

El estudio reveló un ahorro importante para el sistema sanitario, para la opción de la genética molecular (Tabla 1), recomendando redireccionar los recursos económicos hacia el diagnóstico molecular del retinoblastoma<sup>92</sup>.

| Screening convencional  | Estudio molecular   |
|---|---|
| <p>1) 3 exámenes clínicos<br/>+</p> <p>2) 8 exploraciones bajo anestesia general</p> <p>-Durante los 3 primeros años de vida de cada pariente de riesgo</p> <p>-7 parientes aproximadamente</p> <p>-De un paciente afecto de retinoblastoma</p> | <p>1) Búsqueda de la mutación genética en RB1 del probando<br/>+</p> <p>2) Estudio de los familiares en busca de la mutación<br/>+</p> <p>3) Seguimiento clínico de los parientes portadores de la mutación</p> |
| <p>31.430 dólares canadienses</p> <p>=</p> <p>23.015 euros (aprox.)</p>   | <p>8.674 dólares canadienses</p> <p>=</p> <p>6.350 euros (aprox.)</p>   |

Tabla 1. Comparación coste screening convencional vs estudio molecular.



### **3.7 Conclusiones de la genética**

En la actualidad está indicada la realización del estudio genético en todo paciente diagnosticado de retinoblastoma. La realización del análisis genético en los pacientes con retinoblastoma es una estrategia imprescindible que presenta numerosas ventajas.

La determinación de las mutaciones promotoras de la enfermedad permite identificar los miembros de una familia portadores de la mutación y con riesgo de desarrollar el tumor, incrementando la vigilancia y aumentando las probabilidades de detección precoz y de conservación de la función visual en la medida de lo posible. De esta forma, los niños que no sean portadores de la mutación se podrán librar de frecuentes y molestas exploraciones oftalmológicas<sup>93</sup>.

La estrategia molecular no solo aporta resultados con valor clínico, ésta también supone un ahorro para el sistema sanitario al seleccionar a los pacientes con riesgo de desarrollo de la enfermedad, y que requerirán por tanto monitorización convencional.

El estudio de Noorani et al. comentado con anterioridad, describía como el estudio molecular resultó hasta cuatro veces menos costoso que los protocolos consistentes en la monitorización convencional del probando y familiares<sup>92</sup>.

Como conclusión, para poder llevar a acabo un consejo genético adecuado, el diagnóstico molecular es la base imprescindible para ello. La realización de un diagnóstico molecular en pacientes con retinoblastoma debe formar parte del protocolo regular del manejo de los niños con esta patología. Su inclusión en la práctica clínica muestra resultados óptimos en la eficacia de los tratamientos, en la eficiencia del sistema sanitario y en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

## 4. Clínica

### 4.1 Clínica general

La dos formas de presentación clínica más frecuentes del retinoblastoma son la leucocoria y el estrabismo<sup>94</sup>.

La leucocoria de nueva aparición es el signo más común de presentación , debiendo orientar al médico hacia la sospecha de esta patología . Éste es un signo de presentación de estadios avanzados, debido a que la ubicación del retinoblastoma en el polo posterior requiere que la tumoración sea de gran tamaño para poder llegar a generar el reflejo blanco de la leucocoria. Por lo tanto, la existencia de leucocoria está asociada con un mal pronóstico para la salvación del globo ocular <sup>12</sup>. El segundo signo de presentación en frecuencia es el estrabismo. Éste aparece cuando existe un compromiso de la mácula debido a que el tumor se encuentre sobre ella, y como resultado surge la disminución de la agudeza visual (AV)<sup>94</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la presencia de estrabismo en el niño está asociado más frecuentemente con la existencia de un defecto refractivo.

Asimismo, existen otros signos y síntomas de presentación menos típica como son la aparición de ojo rojo, dolor, glaucoma, opacidad corneal, disminución de la agudeza visual , hemorragia vítrea , heterocromía de iris o cuadros inflamatorios como retinitis, uveítis, vitritis o endoftalmitis. Estas formas de presentación, menos frecuentes, están asociadas con un estadiaje de la enfermedad más avanzado , y con un mal pronóstico en la supervivencia y preservación del globo ocular<sup>94</sup>.

Los tumores de tipo hereditario tienen una edad media de presentación de 3 a 18 meses, mientras que los retinoblastomas no hereditarios tienen una edad media de presentación más tardía, siendo ésta de 18 a 24 meses<sup>12,15</sup>.

El retinoblastoma de tipo hereditario, puede asociarse en su forma de presentación bilateral a tumores neuroblásticos intracraneales ubicados en la región pineal ; en caso de que esto ocurra, pasará a denominarse retinoblastoma trilateral<sup>95,96</sup>.

Si el retinoblastoma no es detectado y tratado precozmente puede sufrir diseminación extraocular, llevando incluso a la muerte del paciente. La diseminación del mismo puede llevarse a cabo a través del nervio óptico , pudiendo extenderse al sistema nervioso central. También se puede diseminar a través de la esclera hacia la órbita , e invadir la vasculatura coroidea ocasionando diseminación hematógena y metástasis a distancia , comúnmente a medula ósea<sup>97,98</sup>.

Gunduz et al. en 2006 llevaron a cabo un estudio retrospectivo, realizado en 18 pacientes que manifestaban metástasis por retinoblastoma. El estudio confirmó que en los 14 pacientes que sufrían afectación del sistema nervioso central , este compromiso se calificó de muy mal pronóstico debido a que los 14 pacientes habían muerto durante los dos años siguientes<sup>97</sup>.

## **4.2 Clasificación clínica**

### **4.2.1 Clasificación de Reese-Ellsworth**

En 1963 se creó la “Clasificación de Reese -Ellsworth” (R-E), fundamentada en el estadiaje del retinoblastoma y la probabilidad de preservar el ojo tras el tratamiento con radioterapia externa<sup>12</sup>.

La clasificación establecía cinco grupos , del I al V , en relación al tamaño , localización y focalización del tumor. En el grupo I se incluían los ojos con bajo riesgo de enucleación y en el grupo V los de alto riesgo<sup>99</sup>.

#### **4.2.2 Clasificación Internacional del Retinoblastoma**

Debido a la llegada de las terapias actuales , entre las que se encuentran la quimioterapia y la terapia combinada , fue obligado realizar una nueva clasificación. La clasificación anterior, de R-E, no establecía una clara relación con las siembras tumorales y no era capaz de predecir la capacidad de éxito de la quimiorreducción<sup>11</sup>. Así, en 2003, se creó la “Clasificación Internacional del Retinoblastoma” (Tabla 2), caracterizada por ser una clasificación más sencilla, y aplicable a la quimiorreducción<sup>100</sup>.

| Grupo                 | Características   |
|-----------------------|---|
| A Tumor pequeño:      | Tumor de $\leq 3$ mm  |
| B Tumor grande:       | Tumor de $> 3$ mm   |
| Tumor macular:        | De localización macular ( $\leq 3$ mm de la fovea)  |
| Tumor yuxtapapilar:   | De localización yuxtapapilar  |
| Líquido subretiniano: | Líquido subretiniano (a $\leq 3$ mm del margen).  |
| C Siembras focales:   | Tumor con siembras<br>Subretinianas ( $\leq 3$ mm desde el tumor).<br>Vítreas ( $\leq 3$ mm desde el tumor).<br>Ambas subretinianas y vítreas ( $\leq 3$ mm desde el tumor).  |
| D Siembras difusas:   | Tumor con siembras<br>Subretinianas ( $> 3$ mm desde el tumor).<br>Vítreas ( $> 3$ mm desde el tumor).<br>Ambas subretinianas y vítreas ( $> 3$ mm desde el tumor).   |
| E Tumor extenso:      | Tumor extenso que ocupa $> 50\%$ del globo o:<br><br>Glaucoma neovascular u opacidad de los medios por<br><br>hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretiniano<br><br>Invasión del espacio subretiniano<br>Invasión del nervio óptico postlaminar<br>Invasión de la coroides ( $> 2$ mm)<br><br>Invasión de la esclera<br><br>Invasión de la órbita<br>Invasión de la cámara anterior |

Tabla 2. Clasificación internacional del retinoblastoma<sup>13</sup>.

La clasificación internacional permite evaluar el estadiaje tumoral teniendo en cuenta la extensión de las siembras tumorales en vítreo y espacio subretiniano, además del tamaño del tumor y su localización<sup>101</sup>.

La CIRB permite enfocar el tratamiento del paciente desde un principio, en consonancia con la historia natural de la enfermedad, así como con la probabilidad de preservar el ojo cuando se emplea terapia combinada<sup>13</sup>. La clasificación internacional principalmente divide el estadiaje del retinoblastoma en: Grupos A y B, el tumor está confinado en la retina; grupos C y D, existen siembras tumorales en vítreo y espacio subretiniano; y grupo E, en el que existe gran extensión tumoral<sup>100</sup>.

La CIRB no pretende predecir el pronóstico vital o visual. Ésta pronostica el desenlace del globo ocular, principalmente la probabilidad de evitar la enucleación o radioterapia externa tras el uso de terapia combinada<sup>99</sup>.

## **5. Diagnóstico**

### **5.1 Diagnóstico clínico**

La realización de un diagnóstico precoz constituye el pilar más importante para la salvación del globo ocular y la supervivencia de los pacientes con retinoblastoma<sup>1</sup>.

El signo de presentación más frecuente del retinoblastoma es la leucocoria, en muchas ocasiones es detectada por los familiares del niño, y clásicamente aparece como una masa nodular blanquecina o gris en forma de reflejo blanco o pupila blanca, reemplazando al reflejo rojo fisiológico<sup>94</sup>.

El pediatra de atención primaria debe interrogar a los padres desde el nacimiento del niño hasta aproximadamente los 36 meses de edad, preguntándoles a éstos si tienen alguna duda en relación a los ojos de sus hijos. El examen físico por parte de pediatría debe incluir la evaluación del reflejo rojo, así como el examen de los globos oculares, con el objetivo de

descartar posibles anomalías hasta que el niño cumpla los 3 años de edad y se pueda constatar la agudeza visual. En caso de duda sobre el reflejo rojo, o en caso de observar leucocoria en el niño, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo a la mayor brevedad posible<sup>95</sup>.

Como se ha comentado en el apartado anterior, el segundo signo en frecuencia más común del retinoblastoma es el estrabismo. Otras posibles manifestaciones descritas incluyen dolor, ojo rojo e inflamación, entre otras<sup>94</sup>.

El primer paso a realizar ante un paciente con retinoblastoma, es llevar a cabo una historia clínica minuciosa que contenga información relacionada con los posibles antecedentes familiares de la enfermedad, un examen oftalmológico externo, una buena exploración biomicroscópica y una evaluación funduscópica<sup>102</sup>.

Los pacientes con antecedentes de historia familiar de retinoblastoma deben ser explorados periódicamente mediante funduscopía al nacimiento, y después cada 2 o 3 meses durante los 3 primeros años de vida, y más adelante con intervalos mayores de tiempo, hasta asegurar que no existe desarrollo tumoral<sup>75</sup>. El riesgo mayor de desarrollo de retinoblastoma en un niño con historia familiar es aproximadamente hasta los 4 años de edad<sup>103</sup>.

Un examen oftalmológico completo en combinación con una exploración ultrasónica, constituyen la batería fundamental para el diagnóstico del retinoblastoma. La aplicación de ambos, alcanza una sensibilidad del 95,4% y una especificidad del 100%<sup>104,105,106</sup>.

Con el objetivo de poder valorar el potencial visual de cada ojo, en primer lugar se debe intentar examinar al paciente despierto. En caso de que el paciente no vaya a poder colaborar en el resto de las exploraciones, se debe realizar una exploración bajo anestesia general (BAG), evaluando el segmento anterior del ojo, midiendo las dimensiones de la córnea, la presión intraocular, y la longitud axial del ojo. También se debe realizar una exploración ecográfica, en modo A y B, y un examen funduscópico mediante oftalmoscopio indirecto, realizando

retinografías del fondo de ojo. Para esto último, la Retcam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, California, USA) resulta de gran ayuda, permitiendo grabar imágenes digitales de campo amplio desde distintos planos mientras el niño está anestesiado<sup>107</sup>.

## **5.2 Diagnóstico por imagen**

La ecografía ocular, en modo A y B, la angiografía con fluoresceína, la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM) suponen un papel complementario en la confirmación del diagnóstico y exclusión de lesiones simuladoras de retinoblastoma, estadificación del tumor, evaluación del compromiso extraocular e intracraneal, ayudando además a valorar el tratamiento y posterior seguimiento del paciente<sup>102,106,108</sup>.

Tan sólo en el 5-10% de los casos de retinoblastoma, no aparecen hallazgos de calcificaciones intrínsecas tumorales. La presencia de calcificaciones intraoculares en niños menores de 36 meses es un hallazgo sugestivo de retinoblastoma<sup>105</sup>. La excepción se encuentra en los casos en los que existe infiltración difusa, en los cuales las calcificaciones son raras.

### **5.2.1 Ecografía**

La información obtenida a través de la ecografía revela la presencia del tumor como una masa bien definida en la cavidad vítrea. Ésta puede verse como una masa unifocal pero más frecuentemente es multifocal y de apariencia irregular. El examen en modo A muestra hiperreflectividad, atenuación de la onda y sombra acústica escleral u orbitaria, si existen depósitos cálcicos numerosos o de gran tamaño. El examen en modo B permite distinguir las masas sólidas, típicas de los estadios tempranos, de las masas con contenido quístico, más



típicas de los estadíos más avanzados<sup>109</sup>. A la hora de evaluar el compromiso del nervio óptico, las técnicas de elección son la TC o la RM y no el ultrasonido, ya que éstas proporcionan información acerca de la afectación prelamina o postlamina del nervio óptico<sup>105</sup>.

### **5.2.2 Tomografía computerizada**

La información que proporciona la TC sobre el retinoblastoma con frecuencia muestra una masa intraocular, con una calcificación densa sobre la retina. La sensibilidad que aporta la TC para identificar las calcificaciones intraoculares es superior al 90%, en comparación con el ultrasonido cuya sensibilidad es del 80%. Sin embargo, se ha comprobado que el ultrasonido identifica mejor los moteados finos cálcicos<sup>102,105</sup>.

### **5.2.3 Resonancia magnética**

La técnica de imagen de elección para evitar la exposición a radiaciones ionizantes es la RM. Este dato es importante ya que en esta patología los niños pueden tener predisposición genética al desarrollo de otras neoplasias secundarias. Una de sus posibles aplicaciones es su utilidad en la realización de los distintos diagnósticos diferenciales, además de poder contar con ella en la realización de RMs rutinarias para el seguimiento de pacientes enucleados con factores de riesgo histopatológicos para la aparición de recurrencias<sup>102,105</sup>.

La RM 3 teslas (3T) pone de manifiesto que la alta resolución tiene el potencial de detectar pequeñas semillas intraoculares y factores de riesgo metastásicos que no son visibles con el fondo de ojo (por ejemplo, la invasión del nervio óptico y la invasión coroidea), así como la respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, la precisión diagnóstica de la RM de alta resolución no

es perfecta, especialmente en las semillas intraoculares de muy pequeño tamaño o en la invasión del nervio óptico postlaminar mínima. Con todo ello, la aplicación más importante de la RM es la detección de los factores de riesgo de metástasis, ya que estos no pueden ser detectados mediante el fondo de ojo y el ultrasonido<sup>110</sup>.

#### **5.2.4 Valoración de la extensión tumoral**

La utilidad de la TC y RM se encuentra en la valoración del compromiso intraocular, extraocular e intracraneal del retinoblastoma, permitiendo la estadificación del mismo y determinando los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis. A nivel intraocular son capaces de evaluar la extensión tumoral a coroides, esclera, y porción prelaminar del nervio óptico. A nivel extraocular, la afectación postlaminar del nervio óptico y la órbita. En cuanto al espacio intracraneal, la TC y RM permiten estudiar la existencia de metástasis óseas o la presencia de pinealoblastomas<sup>102,105,106</sup>. A pesar de ello, la RM presenta limitaciones, al contrario de lo que ocurre con la TC, en la valoración de la afectación del nervio óptico, teniendo una sensibilidad del 66% y una especificidad del 79%<sup>111</sup>.

#### **5.2.5 Resonancia magnética y retinoblastoma trilateral**

En ocasiones y con una baja frecuencia, se desarrolla un pinealoblastoma en la región paraselar del cerebro o de la glándula pineal, siendo éste un tumor de características similares al retinoblastoma y en el que la RM tiene un papel fundamental en la identificación temprana del mismo<sup>95,106</sup>. La coexistencia de un pinealoblastoma en combinación con un retinoblastoma bilateral, o lo que es lo mismo, retinoblastoma trilateral, se observa en aproximadamente del

5 al 8% de los pacientes con retinoblastoma familiar o hereditario. La clínica referida por estos pacientes consiste en la presencia de cefaleas, vómitos, hidrocefalia y meningismo<sup>112,113</sup>.

### **5.2.6 Tomografía de coherencia óptica**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha demostrado una buena tolerabilidad en niños, además de aportar mayor sensibilidad en la evaluación del compromiso macular respecto a otros métodos de exploración, como son la funduscopia y la ecografía ocular<sup>114</sup>.

Por lo tanto, el diagnóstico del retinoblastoma generalmente se basa en la exploración y detección oftalmológica del tumor. Sin embargo, es fundamental prestar especial atención a los factores de riesgo para otras enfermedades que cursen con leucocoria, debiendo realizar siempre una anamnesis y examen correctos, requiriendo de un conocimiento de la patología a nivel multidisciplinar<sup>115,116,117</sup>.

## **6. Diagnóstico Diferencial**

El diagnóstico correcto de retinoblastoma con frecuencia plantea dudas con otras patologías con similar presentación clínica, siendo la enfermedad de Coats, la persistencia de la vasculatura fetal, la toxocariasis ocular y la retinopatía del prematuro las patologías más frecuentemente diagnosticadas como retinoblastoma<sup>116,118,119</sup>.

Para conseguir catalogar adecuadamente a los pacientes, es fundamental realizar una correcta anamnesis, acompañada de la exploración oftalmológica,

pudiendo requerir la realización de una ecografía, una angiografía fluoresceínica, una tomografía computerizada o una resonancia magnética para poder filiar adecuadamente la enfermedad<sup>120</sup>.

## **6.1 Enfermedad de Coats**

La enfermedad de Coats se define por ser una enfermedad ocular idiopática con afectación unilateral en el 90% de los casos. Está presente predominantemente en niños, varones en mayor frecuencia, con máxima incidencia al final de la primera década de la vida<sup>121</sup>. Se caracteriza por la existencia de vasos telangiectásicos y aneurismáticos patológicos que infiltran la retina y conducen a la acumulación de líquido subretiniano y exudación lipídica. La enfermedad puede evolucionar a un desprendimiento exudativo de retina. Una vez que el desprendimiento de retina aparece el pronóstico visual empeora de manera importante<sup>122</sup>.

La enfermedad de Coats se puede presentar en forma de leucocoria, siendo la patología más comúnmente confundida con el retinoblastoma. Sin embargo, la enfermedad de Coats se diferencia del retinoblastoma en que en ésta no existe calcificación de las masas tumorales. La realización de pruebas de imagen nos permiten diferenciar ambas patologías en función de los hallazgos descritos en las mismas. La angiografía muestra las alteraciones telangiectásicas y aneurismáticas propias de la enfermedad de Coats, mientras que en los pacientes afectados de retinoblastoma se observa la red vascular tumoral dirigida al interior del tumor, junto con la existencia de microaneurismas y anastomosis en los márgenes del mismo. La ecografía en la enfermedad de Coats, revela engrosamiento retiniano, pudiendo mostrar desprendimiento de retina exudativo asociado, con la ausencia de masas y calcificaciones. Asimismo, tanto la tomografía computerizada, como la resonancia magnética, también permiten excluir la presencia de masas o calcificaciones<sup>8</sup>.

El manejo terapéutico de esta entidad abarca desde el empleo de fotocoagulación y crioterapia, hasta el drenaje del líquido subretiniano en los casos más complicados<sup>123</sup>. En caso de desprendimiento de retina, exudativo o traccional, o existencia de membranas epirretinianas, el tratamiento indicado es la cirugía<sup>124</sup>. El tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina en esta patología, consiste en la realización de una vitrectomía asociada a fotocoagulación, drenaje del fluido subretiniano y crioterapia<sup>125</sup>.

### 6.2 Persistencia de la vasculatura fetal

La persistencia de la vasculatura fetal, también llamado vítreo primario hiperplásico persistente o síndrome persistente de la vasculatura fetal, es una anomalía congénita del desarrollo, unilateral en el 90% de los casos, caracterizada por la presencia de restos embriológicos de tejido mesenquimatoso en la cavidad vítrea, debidos a un defecto en la regresión de la arteria hialoidea<sup>2,126</sup>. La consecuencia de este fallo es que el vítreo primario, que está vascularizado en la etapa fetal, persiste después del nacimiento en forma de placa de tejido conectivo fibrovascular retrolental<sup>127</sup>. Esta estructura puede adherirse a la cápsula posterior del cristalino dando lugar a la opacificación progresiva del mismo<sup>128</sup>. La placa fibrosa retrolental puede también extenderse lateralmente y unirse a los procesos ciliares. Todo esto produce el abombamiento del iris que conduce al cierre de la cámara anterior y al desarrollo secundario de glaucoma.

Esta patología con frecuencia se presenta con clínica de leucocoria. Sin embargo, a diferencia del paciente con retinoblastoma, en la exploración del paciente con persistencia de la vasculatura fetal no se objetivan masas presentes en la retina.

La frecuencia de persistencia de la vasculatura fetal en los recién nacidos a término es del 3%, y en los prematuros del 95%, en algún grado<sup>129</sup>. Por lo tanto, en niños con menos de 36 semanas de gestación, en más del 90% de

los casos se pueden hallar signos de la enfermedad, indicando que ha existido una regresión incompleta del sistema vascular hialoideo<sup>130</sup>.

### 6.3 Toxocariasis ocular

La toxocariasis ocular es una enfermedad originada por un parásito, habitualmente *toxocara canis*, que suele presentarse en niños o adolescentes, relacionándose con malos hábitos higiénicos y el contacto con perros o gatos. La infección por *toxocara canis* a nivel oftalmológico habitualmente es de localización unilateral, pudiendo dar lugar a un estadio cicatricial con formación de membranas fibrocelulares a nivel vítreo o membranas ciclíticas retrocristalinianas<sup>131</sup>. Éstas generan la distorsión de la arquitectura normal de la retina, pudiéndose manifestar clínicamente como leucocoria y teniendo muy mal pronóstico visual<sup>132</sup>. Sin embargo, cuando esta patología aparece en adolescentes o adultos jóvenes, la toxocariasis ocular suele presentarse como un granuloma inflamatorio periférico, en el cual está contenida la larva. El granuloma aparece por ecografía como una masa hiperreflectiva con calcio en su interior<sup>133</sup>.

El diagnóstico de confirmación se obtiene tras la realización del test de ELISA para *toxocara canis*<sup>134</sup>.

El tratamiento de la toxocariasis ocular se basa en la utilización de colirios midriáticos, cuando el polo anterior se encuentra comprometido, y corticoides, vía tópica, periocular o sistémica, si hay compromiso visual por reacción inflamatoria. La vitrectomía está indicada en caso de desprendimiento de retina, membranas fibrocelulares intravítreas o epirretinianas, o incluso para la extracción de la larva<sup>135</sup>. El láser también puede ser una opción de tratamiento en caso de localizar al nematodo subretiniano en la retina periférica.

## **6.4 Retinopatía del prematuro**

La retinopatía del prematuro estriba en la falta del desarrollo normal de la retina en recién nacidos prematuros expuestos a altos niveles de oxígeno durante el periodo postnatal. Se presenta en forma de vitreorretinopatía fibroproliferativa y vasoproliferativa periférica, y desprendimiento de retina en los estadios más avanzados (grados 4 y 5), pudiendo producir a su vez leucocoria o incluso aparecer en forma de masa retrolental<sup>136,137</sup>. Esta entidad se debe sospechar ante una exploración oftalmológica similar a la descrita en recién nacidos prematuramente; el diagnóstico diferencial será más complicado en los casos unilaterales muy evolucionados.

El tratamiento de la retinopatía del prematuro se basa en la aplicación de fotocoagulación láser, existiendo en la actualidad la posibilidad de emplear en combinación o de forma alternativa inyecciones de antiangiogénicos vía intravítrea. En los casos de grado avanzado, hay que valorar la realización de un tratamiento quirúrgico, con o sin vitrectomía, con el objetivo de intentar conseguir la reaplicación de la retina y la mejoría de la función visual<sup>138</sup>.

## **6.5 Cataratas congénitas**

Las cataratas congénitas son una causa frecuente de leucocoria en la infancia<sup>15</sup>. Están presentes desde el nacimiento, pudiendo ser su causa idiopática o familiar, o estar asociadas a enfermedades maternas como rubeola, sífilis o galactosemia. Un cuidadoso examen mediante oftalmoscopia, o mediante lámpara de hendidura cuando sea posible, permitirá identificar la presencia de cataratas.

La ecografía y tomografía computerizada permiten hacer despistaje de anomalías asociadas no visibles por la opacidad del cristalino.

## **6.6 Otras patologías que también requieren diagnóstico diferencial con el retinoblastoma son<sup>2</sup>:**

- Xantogranuloma juvenil masivo.
- Facomas retinianos.
- Pars planitis.
- Endoftalmitis.
- Meduloepiteliomas muy avanzados.
- Lesiones colobomatosas.
- Uveítis.
- Fibras nerviosas mielinizadas.
- Displasia retiniana (enfermedad de Norrie).

## **7. Anatomía patológica**

### **7.1 Introducción a la anatomía patológica del retinoblastoma**

Desde el punto de vista anatomopatológico, la presencia de calcificaciones, anastomosis vasculares y redes capilares intratumorales son muy sugestivas de retinoblastoma.

El retinoblastoma puede originarse en cualquiera de las capas de la retina sensorial, al ser un tumor de origen neuroectodérmico, y en su desarrollo pueden presentarse diferentes patrones:



- Retinoblastoma endofítico: En este tipo, el tumor crece hacia el interior del globo ocular, hacia cavidad vítrea, por ello generalmente la retina no está desprendida.
- Retinoblastoma exofítico: En este tipo de retinoblastoma, el crecimiento se realiza hacia el espacio subretiniano y por lo tanto va a originar un desprendimiento de retina.
- Sin embargo, la mayor parte de los retinoblastomas combinan los patrones de crecimiento endofítico y exofítico. Es lo que se denomina retinoblastoma mixto.
- Retinoblastoma infiltrativo difuso: este tipo de tumor en su crecimiento produce un engrosamiento difuso de la retina, sin llegar a observarse una masa tumoral como tal.
  - Estas lesiones raramente se calcifican, por lo que ni la ecografía ni la TC son herramientas de gran eficacia en su diagnóstico. La RM puede darnos información útil para el diagnóstico de este tipo de retinoblastoma.
  - Clínicamente suele presentarse en el contexto de un síndrome de ojo rojo, con pseudohipopion, nódulos en la superficie del iris, en la cámara anterior o en el endotelio, similar a los precipitados queráticos. Puede también manifestarse como un hifema.
  - El vítreo suele ser turbio, con exudados, y la retina aparece con un color grisáceo, infiltrada y engrosada.
  - Suele ser un proceso unilateral con buen pronóstico tras la enucleación. Dado que la lesión al crecer destruye la retina, el pronóstico visual suele ser muy malo en cualquier caso.

- También se ha descrito un caso de tipo hereditario<sup>8,139,140,141,142,143,144,145</sup>.

## 7.2 Diseminación

El retinoblastoma es un tumor de crecimiento rápido, que en pocas semanas puede ocupar la totalidad del globo ocular por extensión directa o por crecimiento de las siembras tumorales. Asimismo, el retinoblastoma es un tumor que puede diseminarse por varias vías, principalmente a través del nervio óptico y coroides. La infiltración neural puede ser prelaminar, laminar o postlaminar y el riesgo de invasión del nervio óptico es mayor si ésta es postlaminar.

Por otro lado, la diseminación extraocular también puede producirse a través de los canales esclerales que contienen vasos y nervios. La invasión focal de la coroides no parece modificar el pronóstico. Sin embargo, si la invasión es masiva, lo empeora<sup>146,147</sup>.

## 7.3 Citología

El espectro de celularidad del retinoblastoma va desde tumores bien diferenciados hasta tumores indiferenciados.

La mayoría de los tumores presentan áreas de necrosis, causadas por isquemia o respuestas inmunológicas, pudiendo también observarse áreas calcificadas. Los tumores que presentan amplias zonas de necrosis, están asociados con peores pronósticos en su supervivencia, por el mayor desarrollo de metástasis<sup>148,149</sup>.

- Retinoblastoma indiferenciado:

El retinoblastoma indiferenciado está compuesto por una proliferación difusa en sábana de células semejantes a las de la retina embrionaria, que no muestran evidencia de maduración. Son células pequeñas, redondas o poligonales, con núcleos hipercromáticos irregulares, frecuentemente en mitosis, a veces de carácter atípico y escaso citoplasma.

- Retinoblastoma diferenciado:

Por el contrario, el retinoblastoma diferenciado es menos frecuente y casi nunca es una forma pura. La diferenciación se va a traducir, no sólo en la formación de rosetas que representan una diferenciación hacia fotorreceptores, sino también en la aparición de células semejantes a las células bipolares. Se admite que los bien diferenciados tienen un mejor pronóstico<sup>149</sup>.

En las “Rosetas de Flexner-Wintersteiner” se observan células cuboideas o columnares que rodean una luz central que contiene glicosaminoglicanos, delimitada por una membrana eosinófila retráctil, que ultraestructuralmente son barras terminales semejantes a la membrana limitante externa de la retina normal. Los núcleos de las células son basales y se orientan hacia la luz.

Con menos frecuencia se forman rosetas que no presentan luz, son las llamadas “Rosetas de Homer-Wright”, donde las células tumorales rodean una malla fibrilar. Son menos específicas que las anteriores, ya que aparecen también en neuroblastomas y meduloepiteliomas.

En algunos retinoblastomas bien diferenciados se observa un fallo en la diferenciación de fotorreceptores, que en lugar de delimitar estructuras circulares, aparecen en una disposición lineal recordando a un ramo de flores, es lo que se llama “Fleurettes”. Son estructuras compuestas por células tumorales con prolongaciones eosinófilas en forma de pera, que se proyectan hacia una membrana fenestrada<sup>149</sup>.

Existe otra forma celular denominada “Pseudoroseta”, que es un término confuso que carece de valor pronóstico. Las células presentan una disposición semejante a las rosetas, pudiendo corresponder a:

- Células viables alrededor de vasos
- Focos de tejido necrótico con masas de células viables
- Formas incompletas de “Rosetas de Flexner-Wintersteiner”

Otra forma de diferenciación celular, descrita más recientemente, es una célula de tamaño un poco más grande, de núcleo pequeño redondo y central, con citoplasma amplio y poligonal, que se asemeja a la célula bipolar de la retina normal y se dispone en grupos o nidos. Estas células como las “Rosetas de Flexner-Wintersteiner”, indicarían una marcada diferenciación<sup>149</sup>.

Los retinoblastomas diferenciados además, se caracterizan porque suelen expresar positividad para la sinaptofisina.

- Retinoblastoma atípico:

Otra entidad es el retinoblastoma atípico. Este grupo de retinoblastomas son formas de enfermedad, que simulan otra patología y que inducen a error en el diagnóstico o llevan a un diagnóstico tardío del retinoblastoma. La tasa de mortalidad en estos casos atípicos es mayor que en los clásicos, dado el retraso que se produce en su diagnóstico.

La enfermedad, puede ser confundida como un proceso inflamatorio. Cuando se trata de un retinoblastoma infiltrativo difuso su clínica es prácticamente igual que la de un proceso uveítico y retrasa claramente su diagnóstico. El tumor se manifiesta en su inicio como un pseudohipopion, lesiones en el iris, uveítis granulomatosa, endoftalmitis indolentes e incluso como celulitis orbitarias<sup>150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160</sup>.

Estos casos de celulitis en ocasiones son remitidos al hospital para tratamiento antibiótico, sin embargo son celulitis asépticas producidas por el proceso

necrótico de la lesión intraocular. Con frecuencia el edema palpebral asociado dificulta la exploración ocular.

En otras ocasiones, aparecen como tumores que crecen a partir de la superficie de la retina, presentando una forma quística y vascularizada. La primera manifestación puede ser también, hifema, hipopion o una hemorragia vítrea.

Por otro lado, el retinoblastoma atípico también se ha encontrado en ojos microftálmicos, en vítreos primarios hiperplásicos, o en hipoplasias del nervio óptico<sup>161,162,163,164</sup>.

Del mismo modo, la presencia de snowballs en cámara anterior o en cámara vítrea, son siembras tumorales que se consideran signos de un diagnóstico tardío del retinoblastoma<sup>165</sup>.

## **7.4 Retinoma o retinocitoma**

Se considera una variante benigna y poco frecuente del retinoblastoma, que representa el 1-2% de los casos. Descrito originalmente por Gallie et al., como un retinoblastoma que sólo progresaba hasta alcanzar cierto tamaño. Posteriormente Margo et al. denominaron la misma lesión como retinocitoma<sup>73,166</sup>.

Aaby et al. mostraron histológicamente que se trataba de una variante benigna y no de un retinoblastoma en regresión: “Un varón de 5 años, fue enucleado y en el análisis anatomopatológico, se apreciaba un lecho bien vascularizado, con focos de calcificación, sin mitosis, ni pleomorfismo, ni atipia nuclear, ni rosetas, ni otros signos de malignidad. Tampoco se apreciaba necrosis periférica, ni signos de regresión tumoral, con lo se demostraba que se trataba de otra entidad distinta del retinoblastoma<sup>167</sup>.”

Se observa en pacientes de edades mayores, de forma unilateral o bilateral, pudiendo presentar buena agudeza visual, en función de su localización<sup>168,169</sup>.

En la exploración clínica mediante funduscopia se aprecian masas grisáceas, translúcidas. Pueden presentar formaciones quísticas con zonas calcificadas o hiperplasia del epitelio pigmentario, similares al patrón III de regresión del Retinoblastoma<sup>170</sup>.

Se piensa que es la misma mutación genética la que causa el retinoma y el retinoblastoma. Sin embargo, el retinoma afecta a retinoblastos relativamente maduros y el retinoblastoma ocurre en inmaduros. Se pensaba, que los retinomas podían permanecer latentes a lo largo de la vida del paciente, pero se ha descrito la posibilidad de crecimiento y rápida malignización. Por ello, es necesario llevar a cabo revisiones periódicas de la lesión<sup>73,171,172</sup>.

Como tratamiento se ha propuesto la fotocoagulación láser aunque su aplicación tiene cierto riesgo de malignización, por lo tanto, no está exenta de riesgo. El resultado del láser consiste en la creación de una cicatriz plana<sup>173,174</sup>.

Asimismo, el hecho de la existencia de siembras vítreas en esta entidad, no implica necesariamente la existencia de malignidad<sup>173,174</sup>.

### **7.5 Regresión espontánea del retinoblastoma**

Se entiende como la progresión del tumor de forma espontánea a su regresión, originada por una necrosis completa secundaria normalmente a una isquemia de tipo vascular en el área tumoral, o bien secundaria a mecanismos inmunopatogénicos. Puede conllevar la atrofia ocular o incluso la ptisis bulbi.

A pesar de que el retinoblastoma es generalmente considerado un tumor de alto grado de malignidad y de mal pronóstico en ausencia de tratamiento, parece que la tasa de regresión espontánea pudiera ser superior al 1%<sup>175</sup>.

Por otro lado, Cole en 1974, tras revisar la tasa de regresión espontánea en el resto de tumores malignos concluyó que el resto de tumores tenían una tasa global de regresión espontánea de 1/80.000, siendo ésta 100 veces menos frecuente que en el retinoblastoma<sup>73,176</sup>.

Otros tumores extraoculares que se ha descrito pueden involucionar espontáneamente incluyen el melanoma cutáneo, el carcinoma de células renales, el linfoma y el neuroblastoma<sup>177</sup>. A pesar de lo que comentábamos en el apartado anterior, para algunos autores el retinoblastoma espontáneamente regresado también se conoce como retinoma o retinocitoma, y éste pueden llegar a representar el 1,8% del total de retinoblastomas<sup>73,166</sup>. Ampliando el concepto de retinocitoma, éste término también puede incluir las variantes benignas del retinoblastoma. A pesar de que estas variantes benignas son clínica y morfológicamente distintas al retinoblastoma, los retinocitomas, como comentábamos, deben llevar la misma información genética que el retinoblastoma<sup>166</sup>.

Las características clínicas del retinoblastoma que ha sufrido regresión espontánea, incluyen la existencia de una masa retiniana translúcida, presente en el 88% de los casos, una calcificación calcárea blanca en el 63% de los casos, una atrofia coriorretiniana en el 54% de los casos, y alteraciones del epitelio pigmentario de la retina en el 54% de los casos<sup>178</sup>. Las lesiones descritas son similares a las lesiones involutivas que aparecen en los pacientes afectados por retinoblastoma que han sido tratados previamente.

Como se comentaba, el retinoblastoma en ocasiones, aunque en un bajo porcentaje, puede sufrir una regresión espontánea<sup>177</sup>. Es por esta razón que la posibilidad de regresión espontánea debe ser considerada<sup>179</sup>.

Los ojos con retinoblastomas que sufren regresión espontánea generalmente permanecen estables en el tiempo sin sufrir cambios, sin embargo se han descrito casos de transformación maligna de los mismos<sup>172,178</sup>. Es por ello, que los casos dudosos o de riesgo, deben ser sometidos a exploraciones y seguimientos estrechos, valorando en determinados casos la posibilidad de

tratamiento con quimioterapia sistémica adyuvante por el riesgo de malignización<sup>180</sup>.

Igualmente, añadir que la literatura existente sobre regresión espontánea del cáncer sigue siendo incapaz de proporcionar datos precisos acerca de los mecanismos fisiopatogénicos responsables de esta regresión<sup>181</sup>.

Tanto la existencia de casos de regresión espontánea, como de retinocitomas, requieren un estudio genético de pacientes y familiares, debido a que ambas entidades tienen las mismas implicaciones genéticas que el retinoblastoma<sup>176,177,179,182</sup>.

## **8. Tratamiento**

### **8.1 Objetivo terapéutico y factores a tener en cuenta**

Hay que tener presente que el objetivo principal del tratamiento tiene que ser mejorar la supervivencia del niño y en segundo lugar, alcanzar la preservación del globo ocular y la mejor agudeza visual posible. Para conseguir llevar esto a cabo es imprescindible la realización de un manejo multidisciplinario e individualizado, determinando de este modo el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Los factores individuales a tener en cuenta son el tamaño del tumor , la localización, la lateralidad, la presencia de metástasis, la genética, derivado de la genética el riesgo de contraer otros tipos de cáncer , y la estimación del pronóstico visual<sup>183</sup>.



## **8.2 Opciones de tratamiento: tratamientos generales y tratamientos actuales**

El tratamiento inicial de los retinoblastomas unilaterales consistía en la enucleación primaria, debido a que la mayoría de los tumores se manifiestan en un estadio avanzado de la enfermedad<sup>184</sup>. Sin embargo, se ha descrito que los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de los tumores bilaterales con quimioterapia más terapia local de consolidación, puede llegar a ser igual de exitoso también en el manejo de los unilaterales<sup>185</sup>.

Para el manejo terapéutico de los retinoblastomas se dispone de las siguientes opciones de tratamiento: radioterapia externa convencional, tomoterapia (radioterapia externa guiada), braquiterapia, quimioterapia sistémica , quimioterapia subconjuntival, quimioterapia intraarterial, quimioterapia intravítrea, fotocoagulación con láser , termoterapia transpupilar, crioterapia, enucleación y exenteración<sup>186,187</sup>.

Con la combinación de un diagnóstico precoz y el uso de las armas terapéuticas descritas, la supervivencia de los pacientes en los países desarrollados asciende a más del 90%. Por el contrario, la supervivencia de los pacientes afectados de retinoblastoma en los países subdesarrollados desciende considerablemente debido a que existe un diagnóstico tardío , cuando el tumor ya se encuentra en estadios avanzados, y si además se produce diseminación extraocular del mismo , la supervivencia empeora drásticamente<sup>188</sup>. Todo esto está favorecido por los factores socioeconómicos, culturales y la falta de acceso adecuado a los sistemas de salud.

## **8.2.1 Radioterapia**

### **8.2.1.1 Radioterapia externa convencional**

La radioterapia con haces externos, uno de los métodos más antiguos empleados en el tratamiento del retinoblastoma, ha caído en desuso por la aparición de nuevas opciones terapéuticas más conservadoras. El retinoblastoma es sensible a la radioterapia y con frecuencia el tumor responde a este tipo de tratamiento, sin embargo, con frecuencia el tumor no desaparece en su totalidad<sup>189</sup>. El mecanismo por el cual la radioterapia ejerce su función en el tratamiento del retinoblastoma consiste en que ésta emite radiación sobre el área ocular. La indicación de la radioterapia externa estaba en los retinoblastomas con estadíos avanzados, especialmente cuando existían siembras vítreas diseminadas<sup>190</sup>.

Se ha demostrado que el empleo de radioterapia externa convencional puede inducir otros tipos de tumores malignos de naturaleza no ocular en el área irradiada<sup>191,192</sup>. Los tumores cráneo-faciales descritos con mayor frecuencia, secundarios a irradiación del retinoblastoma, son osteosarcomas y rabdomiosarcomas. Éstos se desarrollan en localizaciones específicas y aparecen predominantemente en pacientes irradiados en su primer año de vida. La resección completa de los mismos es el principal factor pronóstico positivo, sugiriendo que el máximo beneficio se obtiene a partir de la detección temprana mediante pruebas de imagen<sup>193</sup>.

Otros efectos secundarios derivados del empleo de radioterapia externa y de sus efectos sobre los tejidos oculares y paraoculares, son la catarata, el síndrome de ojo seco, la retinopatía radiactiva y la aparición de deformidades óseas, entre otros<sup>162,194,195</sup>. Estos efectos secundarios perjudiciales han limitado el uso de esta opción de tratamiento en el manejo del niño con retinoblastoma.

Hay que añadir además, que la recurrencia del retinoblastoma o la aparición de nuevos focos del mismo, puede ocurrir en el 35% al 39% de los pacientes tras el tratamiento con radiación externa<sup>189</sup>.

### **8.2.1.2 Tomoterapia**

La tomoterapia representa una de las mayores innovaciones técnicas de la radioterapia moderna. Su capacidad de conseguir tratamientos con la dosis altamente conformada al área de irradiación permite tratar volúmenes próximos a órganos de riesgo con gran seguridad<sup>196</sup>.

La tomoterapia es una técnica de radioterapia guiada por imagen que permite ajustar la radiación a la morfología del tumor, gracias a la combinación en un mismo equipo de un sistema de obtención de imagen por tomografía computerizada, y un acelerador lineal que gira de forma helicoidal 360 grados alrededor del paciente. Esta técnica permite ajustar la dosis de radiación, administrando una mayor dosis en la lesión tumoral y una menor dosis en los tejidos sanos adyacentes al tumor<sup>197</sup>.

### **8.2.1.3 Braquiterapia**

La braquiterapia es un modelo de tratamiento para las enfermedades tumorales consistente en la aplicación de una radiación focalizada<sup>198</sup>. El tratamiento del retinoblastoma mediante radiactividad transescleral comenzó en el año 1931 con Moore, y posteriormente con Stallard en 1948<sup>199,200</sup>.

Las placas de braquiterapia son empleadas para el manejo de tumores con diámetros de hasta 16 mm y alturas de hasta 8 mm, siendo el tratamiento de elección de casos con siembra vítrea localizada, cuyo tratamiento hubiese sido

la radioterapia externa en el pasado<sup>201,202</sup>. El uso de braquiterapia se plantea cuando otras modalidades de tratamiento local (fotocoagulación, termoterapia transpupilar o crioterapia) no vayan a ser capaces de controlar el tumor.

Se ha comprobado que el índice de respuesta puede llegar a ser del 90% tanto en los tumores tratados de novo, como en los tratados previamente con otras modalidades de tratamiento. Además, se ha observado que es posible la colocación de más de una placa radioactiva en el mismo ojo en caso de recidiva tumoral<sup>203</sup>.

La braquiterapia, en comparación con la radioterapia externa, no está asociada con la aparición de segundas neoplasias, ni con deformidades orbitarias<sup>201,204</sup>.

A diferencia de Estados Unidos, donde por ejemplo los Shields en Philadelphia han usado de forma habitual las placas de Yodo-125 (I-125), en Europa las placas más empleadas son las de Ruthenio-106 (Ru-106), debido a que su larga vida media permite la reutilización de una misma placa en varias ocasiones, y a una menor radiotoxicidad de los tejidos contiguos al tumor tratado<sup>205</sup>. Los límites de radiación efectiva tumoral para cada placa son 15 mm de base y 9 mm de altura para las placas de yodo, y 6 mm de altura para las placas de Ruthenio.

Las dosis recomendadas de radiactividad es de 45-50 Gray (Gy) en el vértice, aunque los casos tratados con quimioterapia requieren reducir la dosis a unos 35-40 Gy para disminuir el riesgo de retinopatía radiactiva<sup>206</sup>.

La técnica de colocación de la placa radioactiva consiste en la apertura conjuntival, aislamiento muscular (en los casos que lo requieran se realizará una desinserción temporal del músculo), localización del tumor mediante transiluminación, colocación de la placa de prueba, y una vez confirmada la localización correcta de la placa y tumor, colocación de la placa definitiva con sutura de la misma a la esclera, y cierre conjuntival.

El niño quedará ingresado en el hospital hasta la retirada de la placa, y el tiempo de permanencia de la misma dependerá del tamaño del tumor, y será

calculado por el Servicio de Radiofísica.

Desde el comienzo de la implantación de las placas radioactivas de braquiterapia se ha observado una importante mejoría en la respuesta de los retinoblastomas al tratamiento, detectándose signos de remisión a partir de la segunda semana tras la colocación de la placa<sup>198</sup>.

### **8.2.2 Quimioterapia**

Actualmente, la quimioterapia es la estrategia terapéutica más popular en el tratamiento del retinoblastoma<sup>14</sup>. Su efecto se basa en la reducción del volumen tumoral, permitiendo secundariamente aplicar tratamiento focal de consolidación<sup>207,208,209</sup>. Esto pretende preservar la mejor agudeza visual posible y evitar la enucleación o la radioterapia externa convencional<sup>210</sup>. Los agentes quimioterápicos empleados con mayor frecuencia son el carboplatino, el etopósido y la vincristina.

#### **8.2.2.1 Quimioterapia sistémica**

La quimioterapia sistémica se administra habitualmente en 6 ciclos de una semana de duración, con 3 semanas de descanso entre cada ciclo. El protocolo empleado normalmente es el constituido por carboplatino, etopósido y vincristina (CEV)<sup>211</sup>.

El uso de la quimioterapia sistémica aislada en pocas ocasiones consigue el control total del retinoblastoma. Shields et al. en 2004 estudiaron 457 retinoblastomas durante siete años y observaron que el 45% de los ojos tratados con quimioterapia sistémica aislada presentaron recurrencia del tumor,

mientras que en el grupo que recibió alguna terapia asociada , la recurrencia aconteció tan sólo en el 18% de los casos<sup>212</sup>.

Desde la introducción de la quimioterapia como tratamiento habitual en el manejo del retinoblastoma, los protocolos terapéuticos se han visto modificados, así como las clasificaciones empleadas para el estadiaje de la enfermedad<sup>185</sup>.

La asociación de los tratamientos focales de consolidación junto con la quimiorreducción, o tratamiento combinado, ha demostrado ayudar en el control tumoral y de las recurrencias<sup>213,214</sup>. Shields et al. en 2006 mostraron los resultados en cuanto a beneficio del tratamiento combinado en los diferentes grupos de la CIRB. Así, los tumores del grupo A obtuvieron un control de la enfermedad en el 100% de los casos, los tumores del grupo B en el 93%, el grupo C en el 90% y el grupo D en el 48%<sup>100</sup>. Además de conseguir un mayor control del retinoblastoma, la terapia combinada también demostró disminuir el porcentaje de recurrencias<sup>215</sup>.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el tratamiento con quimioterapia sistémica, el desarrollo de otros cánceres, por ejemplo leucemia, obliga a llevar a cabo la interrupción del tratamiento <sup>216</sup>. Otros efectos secundarios descritos asociados con el empleo de quimioterapia sistémica, son la ototoxicidad, la infertilidad y la neutropenia febril. En ocasiones son requeridas transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas derivadas de los efectos secundarios de este tratamiento.

### **8.2.2.2 Quimioterapia subconjuntival**

Para evitar los efectos secundarios sistémicos descritos derivados del empleo de quimioterapia sistémica, se ha planteado el uso de quimioterapia con carácter focalizado<sup>217</sup>. Dentro de este grupo encontramos la administración de quimioterapia subconjuntival con carboplatino; el mecanismo de acción

demostrado en modelos animales se basa en la penetración del quimioterápico a través de la esclera llegando a la cavidad vítrea , logrando niveles más elevados del fármaco a nivel ocular que con la quimioterapia sistémica. A pesar de que los resultados iniciales como terapia aislada fueron satisfactorios, esta opción a largo plazo ha demostrado pobres resultados, por lo que su uso debería realizarse en combinación con otros tratamientos<sup>218</sup>.

### **8.2.2.3 Quimioterapia intraarterial**

El último avance descrito en el tratamiento quimioterápico del retinoblastoma es la aplicación de ésta de forma superselectiva. La técnica consiste en infundir directamente el quimioterápico , melfalán, dentro de la arteria oftálmica permitiendo obtener concentraciones intraoculares suficientemente elevadas, sin afectar la funcionalidad de la retina<sup>219</sup>. Abramson et al. en 2008 describieron los resultados obtenidos tras estudiar un grupo de 9 pacientes con retinoblastoma en estadio avanzado (grado V de R-E) sin respuesta a otras terapias, y que tras la falta de respuesta a las mismas fueron tratados con melfalán intraarterial. En 7 de los 9 niños tratados con melfalán intraarterial, se logró evitar la enucleación , también se observó estabilización o mejoría de la agudeza visual en los 7 casos y los efectos secundarios descritos fueron de grado leve; siendo éstos el edema palpebral, el eritema frontal y la madarosis<sup>220</sup>.

Posteriormente, Abramson et al. en 2010 mostraron los resultados del estudio en el cual 28 ojos con diagnóstico reciente de retinoblastoma fueron tratados con quimioterapia superselectiva como primera elección de tratamiento. En la muestra se incluyeron ojos con afectación leve por retinoblastoma, hasta aquellos clasificados como grado V de R-E. Los resultados mostraron que en 27 de los 28 ojos se logró evitar la enucleación , la radiación o la quimioterapia sistémica. Aunque los resultados sugirieron que esta opción terapéutica era efectiva aún en estadios avanzados, sin embargo, faltaba por determinar su seguridad y control a largo plazo<sup>221</sup>.

Ha sido en el año 2013 cuando Shields CL. et al. han publicado un trabajo cuyo objetivo era determinar la eficacia del tratamiento con quimioterapia intravenosa primaria junto con la aplicación de quimioterapia intraarterial secundaria en pacientes con retinoblastoma avanzado. La conclusión a la que llegaron fue que para los retinoblastomas avanzados, grupos D y E, en los cuales la enucleación es la opción alternativa, la aplicación de quimioterapia sistémica primaria seguida de quimioterapia intraarterial focal, da lugar a una salvación del globo ocular en el 57% de los ojos, sin asociar eventos metastásicos<sup>222</sup>.

Los últimos estudios de Shields CL et al. de 2014 y 2015 han demostrado que la quimioterapia intraarterial es una técnica efectiva para el manejo del retinoblastoma, como tratamiento primario o como tratamiento de rescate en los niños en los que la quimioterapia inicial intraarterial falló, especialmente si el ojo opuesto fue enucleado<sup>223,224</sup>.

### **8.2.2.4 Quimioterapia intravítrea**

Existen varios enfoques en cuanto al tratamiento con quimioterapia del retinoblastoma. En general, la mayoría de los niños con retinoblastoma bilateral reciben quimioterapia sistémica para el control del tumor y la prevención de las metástasis. Para el retinoblastoma unilateral, la quimioterapia intraarterial ofrece un excelente control con efecto sistémico mínimo. La quimioterapia subconjuntival se utiliza en conjunción con la quimioterapia sistémica para incrementar las dosis intraoculares, en los casos avanzados. En cuanto a la quimioterapia intravítrea, que podría tener un importante valor en el futuro en el manejo de los retinoblastomas unilaterales, a día de hoy parece que podría estar reservada para los ojos con siembras vítreas recurrentes tras la falta de control tumoral con otros modelos de tratamiento<sup>225,226,227,228</sup>.

La inyección intravítrea de quimioterápico se describió por primera vez en el año 1960. Ésta tenía como objetivo maximizar la dosis de agentes



antineoplásicos próxima al tumor, minimizando la toxicidad sistémica<sup>229</sup>.

La principal utilidad hasta la fecha del uso de melfalán intravítreo, en dosis de 8-30 mcg, ha consistido en el tratamiento de las siembras vítreas, habiéndose descrito resultados óptimos en el caso de retinoblastomas con siembras vítreas resistentes o persistentes<sup>230</sup>. No obstante, su uso ha tenido una baja frecuencia debido a la preocupación de la extensión tumoral tras la penetración de la pared ocular con la aguja<sup>231</sup>. Sin embargo, en Japón, donde las condiciones culturales influyen para llevar a cabo un enfoque más agresivo en la salvación del globo ocular, la quimioterapia intravítrea ha sido incorporada más ampliamente en las últimas dos décadas<sup>232</sup>.

La revisión sistemática del empleo de esta técnica, ha sugerido que el riesgo de diseminación tumoral tras el uso de esta terapia es bastante pequeña, con sólo un caso de extensión tumoral confirmado entre más de 300 pacientes tratados con quimioterapia intravítrea<sup>233</sup>.

Este riesgo puede reducirse aún más con la mejora en la seguridad de las técnicas de inyección, como por ejemplo con el empleo de procedimientos antirreflujo o la esterilización del trayecto de la aguja mediante técnicas de congelación-descongelación del mismo<sup>234,235</sup>. La siembra tumoral es el único efecto secundario negativo sobre la mortalidad, sin embargo, pueden aparecer otros efectos secundarios oculares resultando en la pérdida permanente de la visión, precipitando la enucleación en algunos casos<sup>236</sup>.

Por tanto, las complicaciones oculares significativas secundarias al tratamiento con quimioterapia intravítrea en el manejo del retinoblastoma son poco comunes. Además éstas pueden ser reducidas aún más si se lleva a cabo una inyección cuidadosa con técnicas y regímenes de dosificación protocolizados<sup>237</sup>.

### **8.2.3 Tratamientos focales de consolidación**

En cuanto a las terapias focales, éstas comprenden la fotocoagulación con láser, la termoterapia transpupilar, la crioterapia y la braquiterapia, ésta última mencionada con anterioridad. Estas opciones de tratamiento se emplean para el tratamiento de tumores de pequeño tamaño, en especial tras la aplicación de quimiorreducción.

#### **8.2.3.1 Fotocoagulación láser**

En relación a la fotocoagulación con láser, el láser que se emplea es el láser diodo, y su mecanismo de acción se basa en bloquear el aporte vascular que recibe el tumor mediante la coagulación de los vasos. La técnica empleada consiste en aplicar el láser alrededor de la base del tumor, evitando impactar directamente sobre el mismo, por el riesgo de dar lugar a siembras vítreas<sup>238</sup>.

#### **8.2.3.2 Termoterapia transpupilar**

La termoterapia transpupilar consiste en calentar directamente el tumor mediante un sistema de láser diodo infrarrojo, produciendo una cicatriz blanco-grisácea, dando como resultado la muerte de las células tumorales<sup>239</sup>.

#### **8.2.3.3 Crioterapia**

La crioterapia funciona mediante el rápido congelamiento de los tejidos tumorales, enfriando a  $-90^{\circ}\text{C}$ , dando lugar a alteraciones en la bioquímica intracelular así como en la vascularización de las células tumorales,

produciendo la muerte celular. La crioterapia puede emplearse tanto después de la quimiorreducción , como en los retinoblastomas pequeños ubicados en ecuador o periferia, no estando indicada si en el momento del tratamiento existen siembras vítreas<sup>240</sup>.

#### **8.2.4 Enucleación y exenteración**

Por último, respecto a la enucleación y exenteración , son métodos que se han reservado para los casos de estadíos avanzados de la enfermedad, con grave afectación de la agudeza visual o en los cuales exista un alto riesgo de diseminación tumoral hacia el nervio óptico, coroides u órbita<sup>183,241</sup>.

Las complicaciones derivadas de la enucleación incluyen la contracción de los fondos de saco y la exposición o extrusión del implante, entre otras<sup>162</sup>.

La realización rigurosa de exámenes anatomopatológicos de los ojos enucleados, permite la identificación de los retinoblastomas con alto riesgo de diseminación, pudiendo recomendar en estos casos la aplicación de tratamientos profilácticos o coadyuvantes, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad<sup>75,242</sup>.

## **9. Pronóstico**

### **9.1 Pronóstico vital, pronóstico para la supervivencia ocular, pronóstico visual**

La mayoría de los niños con retinoblastoma son diagnosticados gracias a la alarma de los padres al objetivar la presencia de leucocoria, a pesar de haber pasado por el screening pediátrico de leucocoria mediante la prueba del reflejo rojo en muchos casos. Si la detección inicial de la enfermedad es debida al descubrimiento de leucocoria o estrabismo, la tasa de supervivencia del paciente será alta, sin embargo, la tasa de supervivencia para el ojo afecto será baja<sup>182</sup>. La salvación del ojo y de la agudeza visual requieren la detección de la enfermedad antes de la aparición de leucocoria, como demuestra la mejor tasa de salvación de ojos en pacientes con historia familiar positiva y que hayan recibido una exploración clínica precoz, junto con la dilatación y exploración funduscópica por parte de un oftalmólogo de forma rutinaria<sup>243</sup>.

### **9.2 Factores pronósticos asociados con el riesgo de diseminación ocular**

Los factores pronósticos asociados con el riesgo de diseminación extraocular , obtenidos a partir del estudio de ojos enucleados en retinoblastomas con estadios avanzados, son la invasión del nervio óptico, siendo ésta posterior a la lámina cribosa y mayor de 1 mm, la invasión coroidea masiva, la infiltración escleral, así como la constatación de la angiogénesis tumoral<sup>147,242,244,245</sup>.

La cuantificación de la angiogénesis, a partir de la medición del área vascular del tumor, puede ayudar a identificar a los pacientes con retinoblastoma en alto riesgo de diseminación de la enfermedad después de la enucleación. En

relación a esto último, los nuevos marcadores histopatológicos presentes en los ojos enucleados por retinoblastoma, como es el área vascular tumoral relativa, parece que pueden tener un mayor valor predictivo acerca del riesgo de desarrollo de metástasis, que la combinación de invasión tumoral a nivel de la lámina cribosa y de la coroides<sup>164</sup>.

### **9.3 Factores predictivos de recurrencia tumoral**

En cuanto a los factores predictivos de recurrencia tumoral éstos incluyen la aparición de siembras subretinianas, el tamaño tumoral y la localización de la lesión tumoral<sup>246</sup>.

## **10. Seguimiento y patrones de regresión**

En referencia al seguimiento de los pacientes tratados de retinoblastoma es imprescindible hablar de los patrones de regresión. Aunque el origen de la clasificación de los patrones de regresión, descrita por Dunphy, estaba en evaluar la respuesta del tratamiento del retinoblastoma a distintas terapias, posteriormente se consensuó establecer una misma clasificación para evaluar las respuestas a las distintas terapias de consolidación<sup>247</sup>.

El retinoblastoma muestra una serie de patrones de regresión secundarios al tratamiento (Tabla 3)<sup>246</sup>. Éstos son los siguientes<sup>248,249,250,251</sup>:

- Tipo 0: patrón poco frecuente. No existe evidencia funduscópica de tumor y/o calcio. Pueden encontrarse mínimos cambios o ausencia de éstos en el epitelio pigmentario de la retina. Este tipo aparece tras tratamiento con radioterapia o quimioterapia, y en

tumores pequeños (<3 mm). Se considera un resultado de excelente pronóstico.

- Tipo I: patrón de regresión calcificado, con aspecto blanco reluciente o aspecto de requesón. Puede asociarse a zonas de hiperplasia o hipoplasia del epitelio pigmentario de la retina rodeando el tumor. Suele dar lugar a una importante reducción de la masa tumoral, conllevando un buen pronóstico.
- Tipo II: patrón de regresión en escama de pescado. Aspecto gris translúcido, homogéneo, con pocos cambios en el epitelio pigmentario de la retina y leve disminución del tamaño tumoral. Requiere realizar un diagnóstico diferencial con un tumor viable, en el que se encontrarían vasos emisarios y opacificación, lo que obliga a mantener una actitud vigilante.
- Tipo III: combinación de calcificación (I) y escama de pescado (II). Parece asociarse con una mayor tasa de recurrencia.
- Tipo IV: patrón típico tras tratamiento con crioterapia, termoterapia o braquiterapia, da lugar a una cicatriz coriorretiniana plana y despigmentada. El patrón tipo IV conlleva la desaparición total del tumor y un excelente pronóstico.

| Patrones de regresión | Morfología de la lesión                                   | Pronóstico                               |
|-----------------------|---|--|
| Tipo 0:               | No existe evidencia funduscópica de tumor y/o calcio      | Excelente pronóstico                     |
| Tipo I:               | Patrón de regresión calcificado con aspecto de requesón   | Buen pronóstico                          |
| Tipo II:              | Patrón de regresión en escama de pescado                  | Obliga a mantener actitud vigilante      |
| Tipo III:             | Combinación de calcificación (I) y escama de pescado (II) | Asociado a una mayor tasa de recurrencia |
| Tipo IV:              | Cicatriz coriorretiniana plana y despigmentada            | Excelente pronóstico                     |

Tabla 3. Patrones de regresión secundarios al tratamiento.

La conclusión obtenida en referencia al pronóstico derivado de los patrones de regresión que aparecen en los retinoblastomas tratados con quimiorreducción sistémica y tratamiento focal adyuvante, dependen principalmente del tamaño tumoral previo al tratamiento, de la localización del mismo, así como del tipo de tratamiento empleado<sup>246,252,253</sup>.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



### **Hipótesis:**

El estudio genético del retinoblastoma unilateral tiene utilidad en el manejo clínico, principalmente al ahorrar exploraciones innecesarias.

### **Objetivos:**

1. Realizar un estudio descriptivo determinando las características de la población afecta de retinoblastoma unilateral tratada en nuestro centro entre los años 1996 y 2013.
2. Describir los aspectos epidemiológicos del retinoblastoma unilateral de la muestra analizada.
3. Describir las características clínicas de la enfermedad en los pacientes estudiados.
4. Describir las opciones de tratamiento empleadas para el manejo terapéutico de la enfermedad en nuestra muestra.
5. Describir las características histológicas del retinoblastoma en los pacientes estudiados.
6. Conocer la aportación del estudio genético a la práctica clínica.
7. Determinar el valor pronóstico del análisis genético en los pacientes con retinoblastoma.
8. Determinar la importancia del análisis genético a la hora de mejorar la eficiencia del gasto sanitario, evitando exploraciones en quirófano innecesarias en el caso de pacientes afectados por retinoblastoma unilateral no hereditario.

## II. Hipótesis de Trabajo y Objetivos

9. Determinar en los pacientes con estudio genético negativo y enucleados, la posibilidad de optimizar el número de exploraciones bajo anestesia general y las consecuencias de ello.
10. Determinar la importancia del análisis genético para la realización de un consejo genético adecuado.

## II. Hipótesis de Trabajo y Objetivos

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



### **3.1 Diseño de la investigación. Población y muestra**

Estudio de tipo descriptivo en el que se realiza un análisis retrospectivo de los pacientes afectos por retinoblastoma unilateral evaluados y tratados en la Unidad de Retinoblastoma de la Sección de Oftalmología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz. Del total de las historias clínicas revisadas, se obtuvo una muestra de un total de 99 ojos de 99 pacientes con retinoblastoma unilateral diagnosticados en nuestro centro desde el año 1996 hasta el año 2013 en el Servicio de Oftalmología Infantil.

Los pacientes recibieron una valoración, tratamiento y seguimiento que requirió de una coordinación multidisciplinar, requiriendo del trabajo del Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital Universitario La Paz, del Servicio de Radiología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, del Servicio de Oncología Radioterapéutica del Hospital Universitario La Paz y de la Clínica Ruber Internacional, del Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario La Paz, del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz, del Servicio de Diagnóstico Genético a cargo del Dr. Javier Alonso García de la Rosa, realizando en algunos casos colaboraciones internacionales con Potter (Bruselas, Bélgica), o los Shields (Philadelphia, EEUU), entre otros.

### **3.2 Criterios y procedimientos de selección de la muestra.**

#### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

La selección de pacientes se basa en el diagnóstico de retinoblastoma unilateral.

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma evaluados en la Sección de Oftalmología Infantil del Hospital Universitario La Paz entre el año 1996 y el año 2013.
- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma unilateral.
- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma menores de 14 años.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma bilateral.
- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma mayores de 14 años.

### 3.3 Recogida de Datos

La recogida de datos fue realizada durante los meses de abril a octubre de 2013, a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de retinoblastoma entre los años 1996 y 2013 en el Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital Universitario La Paz de Madrid, España.

Para la selección de pacientes se revisaron: historia oftalmológica completa y anamnesis realizada, incluyendo:

- Exploración oftalmológica completa:
  - Agudeza visual
  - Motilidad ocular intrínseca
  - Motilidad ocular extrínseca



- Biomicroscopía de polo anterior
- Tonometría
- Exploración de fondo de ojo con oftalmoscopio binocular y lente de 20 y 28 D
- Retcam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, California, USA): en los casos en lo que fue posible
- Ecografía ocular

Los datos obtenidos se registraron en una tabla de Microsoft Office Excel 2004, incluyendo las variables a estudio:

Datos epidemiológicos:

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad
- Datos demográficos: Lugar de nacimiento (Comunidad Autónoma de origen vs país extranjero de origen)
- Edad actual (en años)
- Edad al diagnóstico (en meses)
- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares

Datos clínicos:

- Motivo de consulta:
  - Leucocoria
  - Estrabismo
  - Disminución de agudeza visual
  - Dolor
  - Hallazgo casual
  - Otros

- Lateralidad
  - Unilateral
  - Bilateral
- Ojo afecto
  - Ojo derecho
  - Ojo izquierdo
  - Ambos ojos
- Agudeza visual en la primera visita
  - Ojo afecto
  - Ojo no afecto
- Tipo de retinoblastoma
  - Unilateral no Hereditario
  - Hereditario: unilateral o bilateral
- Estadificación basada en la Clasificación Internacional
  - A
  - B
  - C
  - D
  - E
- Focalidad
- Presencia o no de lesiones en la línea media

Tratamientos recibidos:

- Radioterapia externa convencional
- Radioterapia externa guiada o tomoterapia
- Braquiterapia

- Quimioterapia sistémica
- Quimioterapia subconjuntival
- Quimioterapia intraarterial
- Quimioterapia intravítrea
- Fotocoagulación
- Termoterapia transpupilar
- Crioterapia
- Cirugía
  - Enucleación
    - Edad (en meses) enucleación
    - Resultados anatomopatológicos del tumor:
      - Diferenciación anatomopatológica de los ojos enucleados
      - Infiltración de las envolturas oculares
      - Infiltración del nervio óptico
  - Exenteración

#### Resultados clínicos:

- Patrón de regresión ojo afecto
  - 0= ausencia funduscópica de tumor o calcificación
  - I= calcificación
  - II= escamas de pescado
  - III= I+II
  - IV= atrofia coriorretiniana
- Agudeza visual mejor corregida en la última visita
  - Ojo afecto
  - Ojo no afecto
- Presencia o no de recidivas
  - Edad (en meses) diagnóstico recidivas

- Método diagnóstico
  - Funduscopia
  - Resonancia magnética
- Tratamiento de las mismas
- Número de exploraciones bajo anestesia general realizadas en nuestro centro
- Estabilización enfermedad
  - Edad (en meses)
  - Fecha estabilización enfermedad

#### Datos genéticos:

- Estudio genético en sangre periférica

Los sistemas de análisis utilizados en el estudio genético en sangre periférica fueron el análisis mutacional de los exones del gen del retinoblastoma mediante PCR, la secuenciación directa a partir del ADN de sangre periférica, los estudios de segregación alélica con marcadores microsatélites intra y extragénicos y los estudios MLPA para la detección de deleciones intragénicas.

- Análisis intratumoral

Éste se realiza en los pacientes en los que se lleva a cabo la enucleación ocular, cuando la muestra tumoral contiene un número suficiente de células tumorales posibilitando la detección de las mutaciones presentes en el tumor.

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos, método estadístico**

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales, y como valores significativos, aquellos  $p$  inferiores a 0.05.

Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

La descripción de los datos cualitativos se ha realizado en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media  $\pm$  desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

Los datos cualitativos se han comparado usando el test de la chi-cuadrado. Cuando se comparaban tablas de 2x2 se usó el test exacto de Fisher.

En la comparación de datos cuantitativos (edad al diagnóstico, edad actual, edad de realización genética, edad de enucleación, tiempo entre diagnóstico y enucleación, tiempo implantación placa de braquiterapia, edad 1ª recidiva, edad 2ª recidiva, edad estabilización de la enfermedad, tiempo entre diagnóstico y genética, tiempo entre diagnóstico y enucleación) entre los tres grupos de estudio, se ha utilizado un análisis de la varianza de un factor. Como pruebas de comparación dos a dos, se ha usado el método de Bonferroni.

Se ha empleado un análisis de correlación lineal para analizar la asociación entre edad al diagnóstico, número de exploraciones fundoscópicas y edad de enucleación.

Se ha aplicado el método de Kaplan-Meier para estimar la distribución del período de seguimiento libre de enucleación según el tratamiento recibido. La comparación entre los grupos se ha realizado mediante el test “log-rank”.

En la comparación entre pacientes que recibieron como tratamiento al inicio la enucleación (con o sin quimioterapia) y los que no, respecto al número de exploraciones fundoscópicas, se ha utilizado un test de la t-Student para datos independientes.

En la comparación del número de exploraciones fundoscópicas entre los tres grupos (no enucleación, enucleación antes de tres meses o enucleación después de 3 meses), se ha empleado un análisis de la varianza de un factor. Como pruebas de comparación dos a dos, se ha usado el método de Bonferroni.

## **IV. RESULTADOS**

#### 4.1 Edad al diagnóstico

El análisis de la edad al diagnóstico del retinoblastoma mostró los siguientes datos:

| Tipo de RB               |             | N  | Media | Desviación std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|-------------|----|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| Edad diagnóstico (meses) | Genética-   | 44 | 19,36 | 12,777          | 16,50   | 2      | 48     |
|                          | Genética+   | 6  | 11,67 | 2,805           | 12,50   | 7      | 15     |
|                          | No resultad | 49 | 26,80 | 17,230          | 24,00   | 5      | 85     |
|                          | Total       | 99 | 22,58 | 15,436          | 19,00   | 2      | 85     |

Tabla 4.1. Edad al diagnóstico.

La media de edad en el momento del diagnóstico en nuestra serie fue de 22,58 meses, con una desviación estándar de 15,44 y una mediana de 19,00. La edad mínima al diagnóstico fue de 2 meses y la edad máxima de 85 meses.

#### 4.2 Sexo

El análisis de la distribución por sexo en frecuencia, manifestó que 57 de los 99 casos fueron pacientes femeninos y 42 de los 99 casos fueron pacientes masculinos.

Expresado en porcentajes, el 57,6% de la serie correspondió a pacientes de sexo femenino y el 42,4% a pacientes de sexo masculino.



## IV. Resultados

|       |              |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|       |              |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Sexo  | Femenino     | Frecuencia   | 22         | 4        | 31           | 57     |
|       |              | % Sexo       | 38,6%      | 7,0%     | 54,4%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 50,0%      | 66,7%    | 63,3%        | 57,6%  |
|       | Masculino    | Frecuencia   | 22         | 2        | 18           | 42     |
|       |              | % Sexo       | 52,4%      | 4,8%     | 42,9%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 50,0%      | 33,3%    | 36,7%        | 42,4%  |
| Total | Frecuencia   |              | 44         | 6        | 49           | 99     |
|       | % Sexo       |              | 44,4%      | 6,1%     | 49,5%        | 100,0% |
|       | % Tipo de RB |              | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

Tabla 4.2. Distribución por sexo.

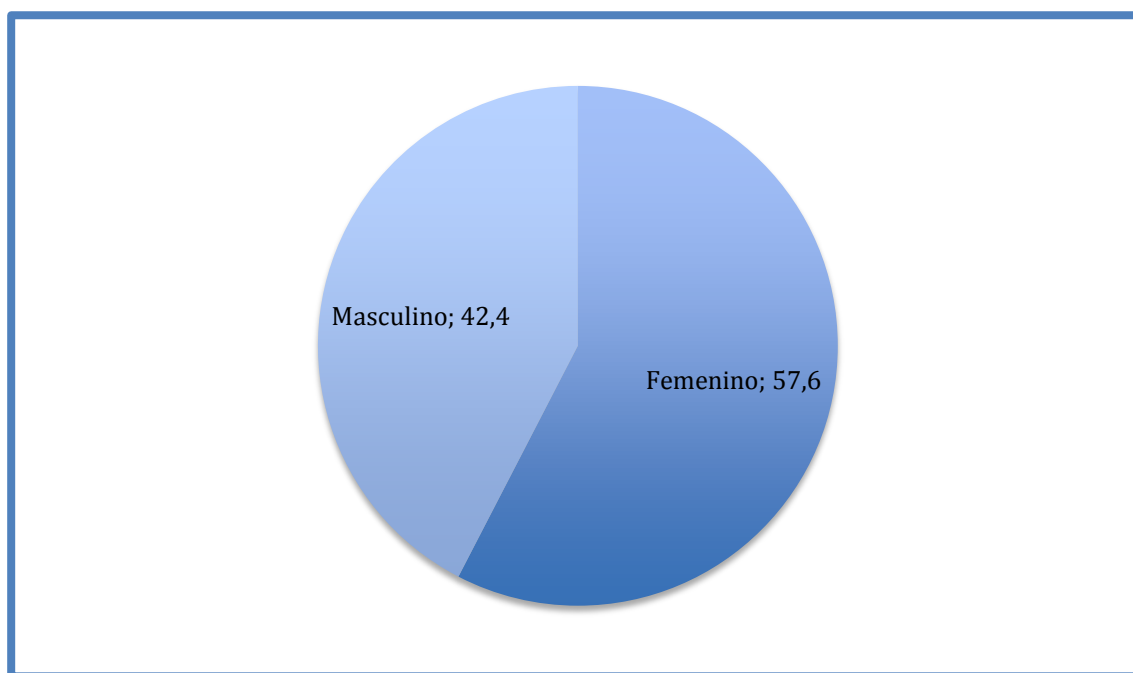


Gráfico 4.1. Distribución por sexo (en porcentaje).

### 4.3 Comunidad autónoma de origen

El análisis de la serie reveló que el 26,3% de los niños de nuestra serie eran originarios de la Comunidad de Madrid. Tanto éste como el resto de los porcentajes se exponen a continuación:

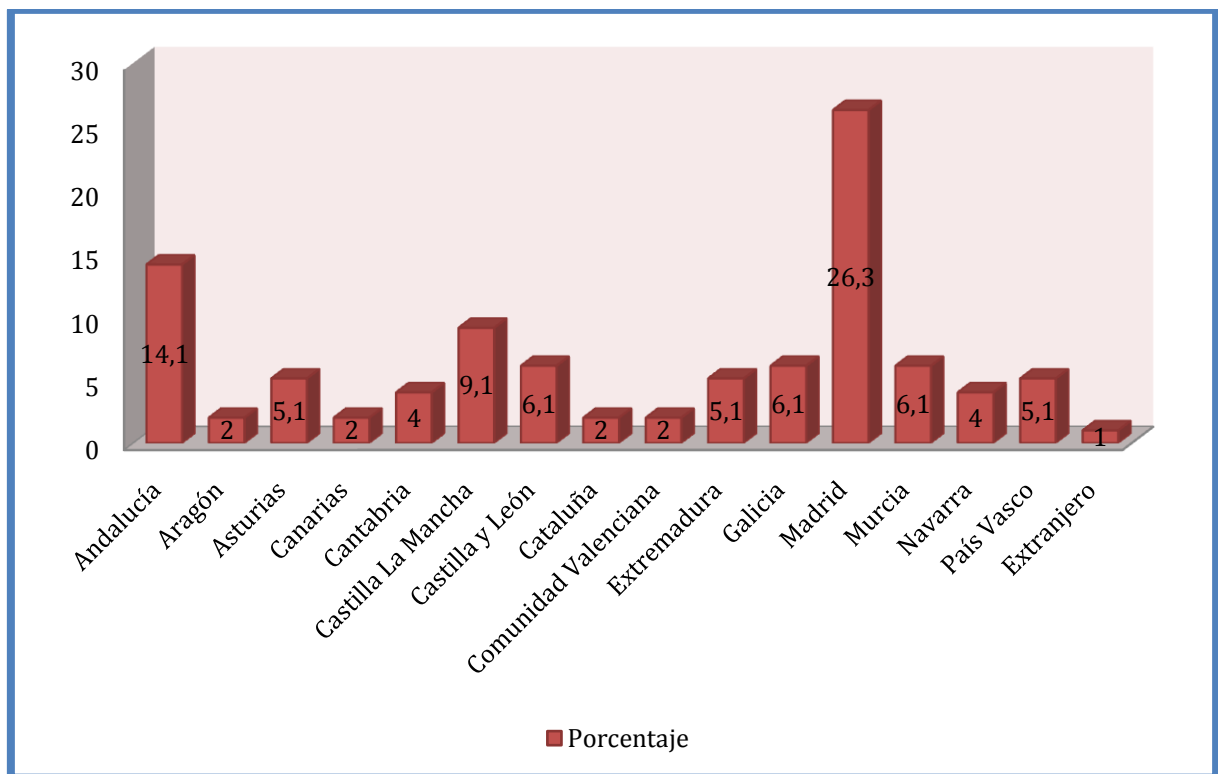


Gráfico 4.2. Distribución por comunidad autónoma de origen (en porcentaje).

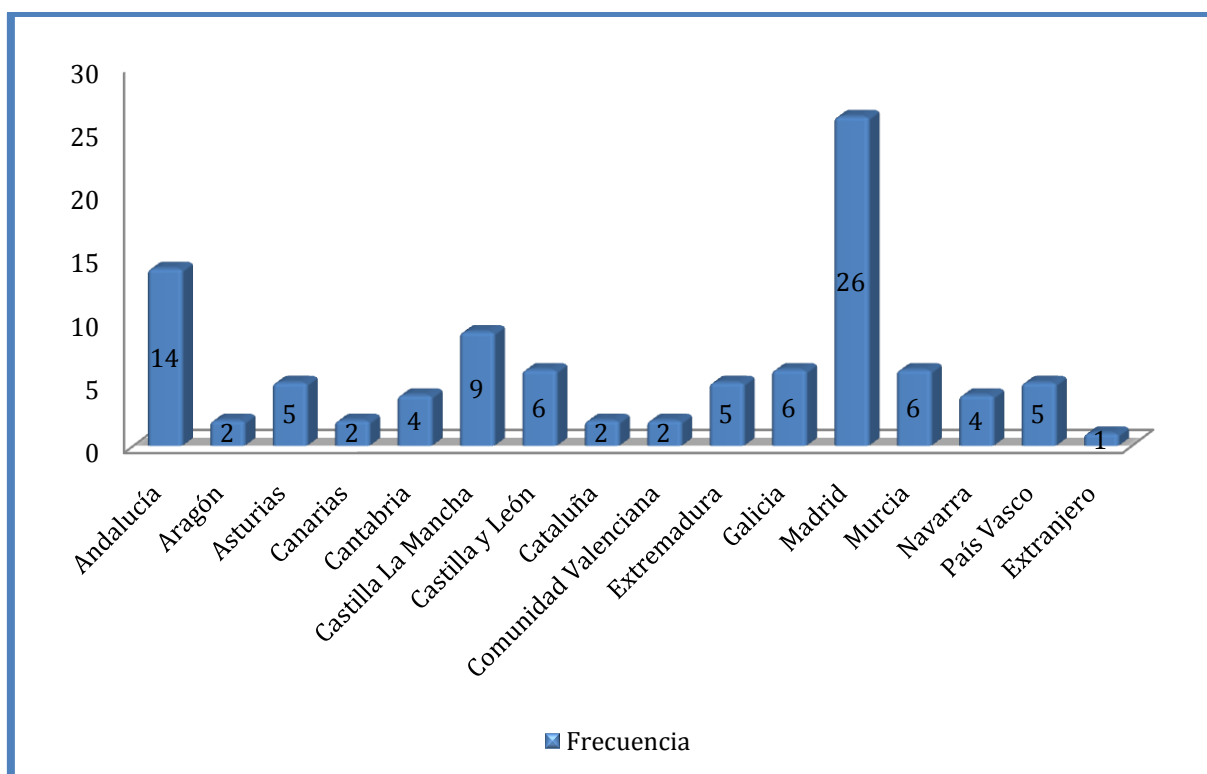


Gráfico 4.3. Distribución por comunidad autónoma de origen (en frecuencia).

#### 4.4 Lateralidad

|             |              |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|             |              |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Ojo afecto: | OD           | Porcentaje   | 25         | 2        | 25           | 52     |
|             |              | % Ojo afecto | 48,1%      | 3,8%     | 48,1%        | 100,0% |
|             |              | % Tipo de RB | 56,8%      | 33,3%    | 51,0%        | 52,5%  |
|             | OI           | Porcentaje   | 19         | 4        | 24           | 47     |
|             |              | % Ojo afecto | 40,4%      | 8,5%     | 51,1%        | 100,0% |
|             |              | % Tipo de RB | 43,2%      | 66,7%    | 49,0%        | 47,5%  |
| Total       | Porcentaje   | 44           | 6          | 49       | 99           |        |
|             | % Ojo afecto | 44,4%        | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|             | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.3. Lateralidad

De los 99 pacientes de nuestra serie, el 52,5% padeció la enfermedad en el ojo derecho (OD) y el 47,5% en el ojo izquierdo (OI), o lo que es lo mismo, 52 de los 99 ojos tuvieron afectación del ojo derecho y 47 tuvieron afectación del ojo izquierdo.

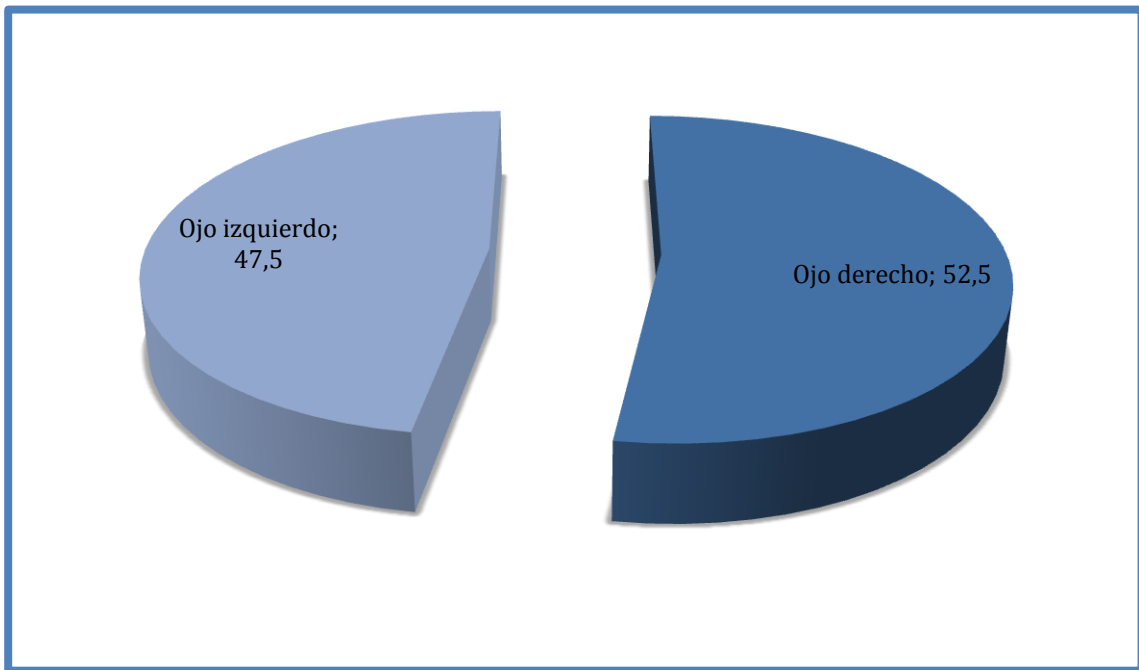


Gráfico 4.4. Lateralidad (en porcentaje).

#### 4.5 Tipo de retinoblastoma

Tras realizar la revisión de las historias oftalmológicas de los niños afectados de retinoblastoma unilateral de nuestro centro, obtuvimos los siguientes resultados: el 44,4% de los casos correspondieron a retinoblastomas unilaterales genética negativa, el 6,1% a retinoblastomas unilaterales genética positiva y el 49,5% a retinoblastomas unilaterales con resultados de genética pendientes.

|            | Tipo de RB |          |              | Total  |
|------------|------------|----------|--------------|--------|
|            | Genética - | Genéti.+ | No resultad. |        |
| Frecuencia | 44         | 6        | 49           | 99     |
| Porcentaje | 44,4%      | 6,1%     | 49,5%        | 100,0% |

Tabla 4.4. Tipo de retinoblastoma.

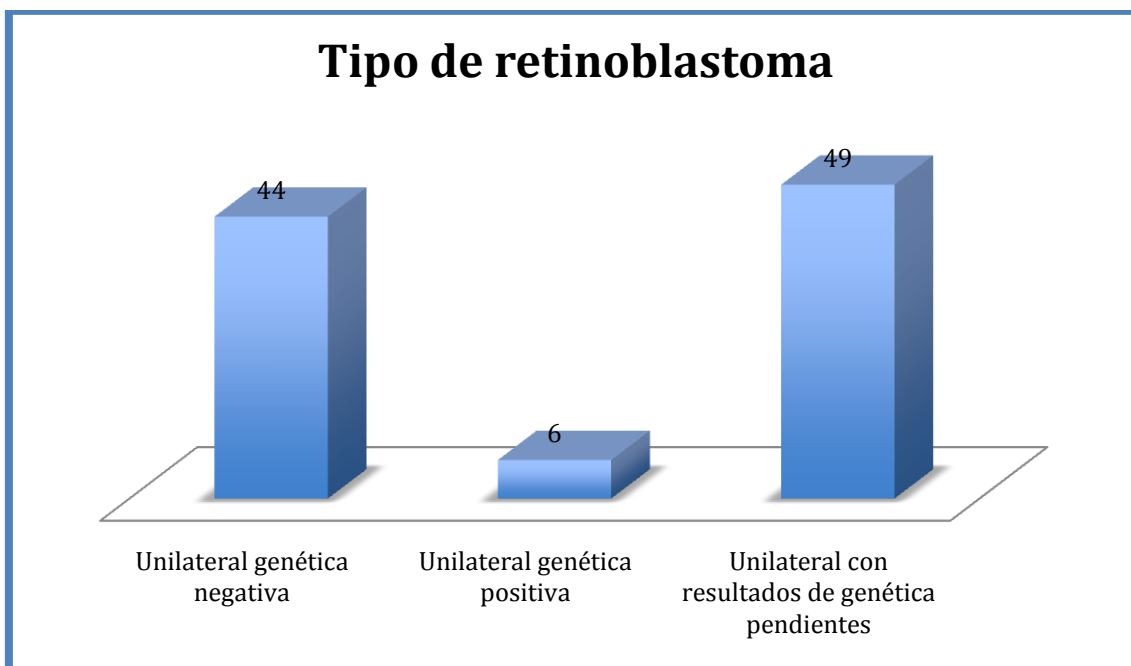


Gráfico 4.5. Tipo de retinoblastoma (en frecuencia).

#### 4.6 Motivo de diagnóstico

El primer signo clínico en frecuencia asociado al diagnóstico de la enfermedad, de los pacientes de los que se pudieron obtener datos, fue la detección de leucocoria en el niño con retinoblastoma. La leucocoria mostró una frecuencia en nuestra serie de 53, con un porcentaje del 60,2%.

El segundo signo clínico en frecuencia fue la aparición de estrabismo, con una frecuencia de 18 entre todos nuestros casos y teniendo un porcentaje del 20,5%.

La asociación de leucocoria con estrabismo fue la que mostró mayor frecuencia, representando el 6,8% de los casos. En el 11,2% de los casos los pacientes manifestaron combinación de varios signos clínicos en el momento del diagnóstico, entre los que se encontraban la presencia de leucocoria, estrabismo, la pérdida de agudeza visual o el dolor.

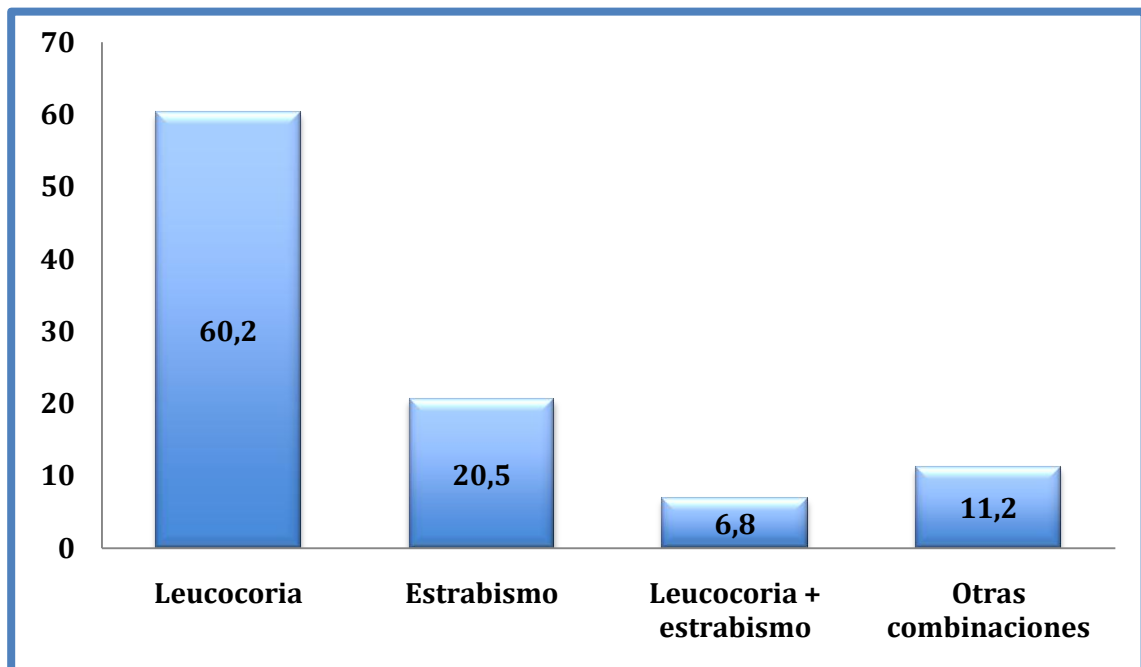


Gráfico 4.6. Primer signo clínico al diagnóstico (en porcentaje).

Los resultados mostraron que los signos diagnósticos entre los distintos grupos de retinoblastoma unilateral (retinoblastoma unilateral genética negativa, retinoblastoma unilateral genética positiva y retinoblastoma unilateral sin resultados de genética), no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,077$ ).

## **4.7 Agudeza visual en la primera visita**

Se llevó a cabo una valoración de la agudeza visual (AV) en los pacientes en los que fue posible. Ésta es una variable que plantea mucha dificultad para su medición debido a la corta edad de los pacientes.

Dada la poca colaboración de los niños a la hora de la toma de la agudeza visual mediante los tests de Snellen y Pigassou, se decidió categorizar los resultados en 4 grupos:

A= fijación y seguimiento de objetos

B= fijación pero no seguimiento de objetos

C= ausencia de fijación y seguimiento de objetos

D= no colaboración para la toma de la agudeza visual

### **4.7.1 Agudeza visual en la primera visita ojo afecto**

La AV en la primera visita en el ojo afecto, de los pacientes de los que se pudieron obtener los datos de AV, fue de fijación y seguimiento de objetos en el 30% de los ojos, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 27% de los casos, de ausencia de fijación y seguimiento de objetos en el 30% de los ojos y en el 13% de los casos los niños no colaboraron para la valoración de la AV.

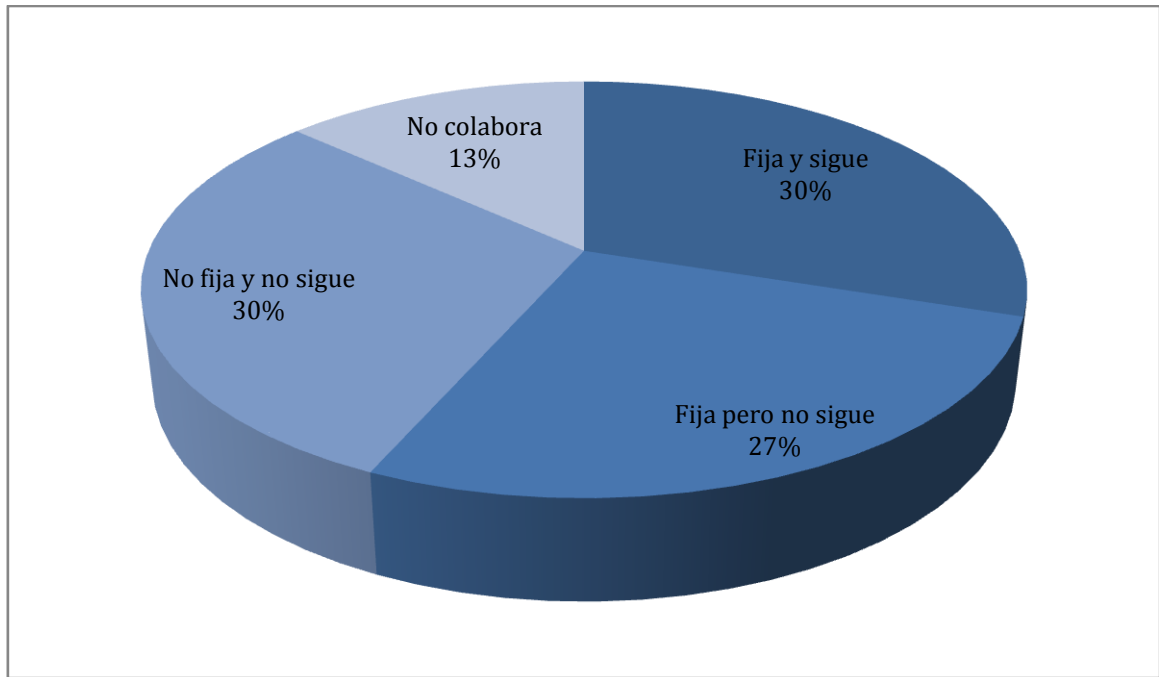


Gráfico 4.7. Agudeza visual en la primera visita, ojo afecto (en porcentaje).

#### **4.7.2 Agudeza visual en la primera visita ojo no afecto**

En cuanto a la AV en la primera visita en el ojo no afecto, en el 87% de los ojos la AV fue de fijación y seguimiento de objetos, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 2% de los casos y en el 11% de los casos los niños no colaboraron para la valoración de la misma.



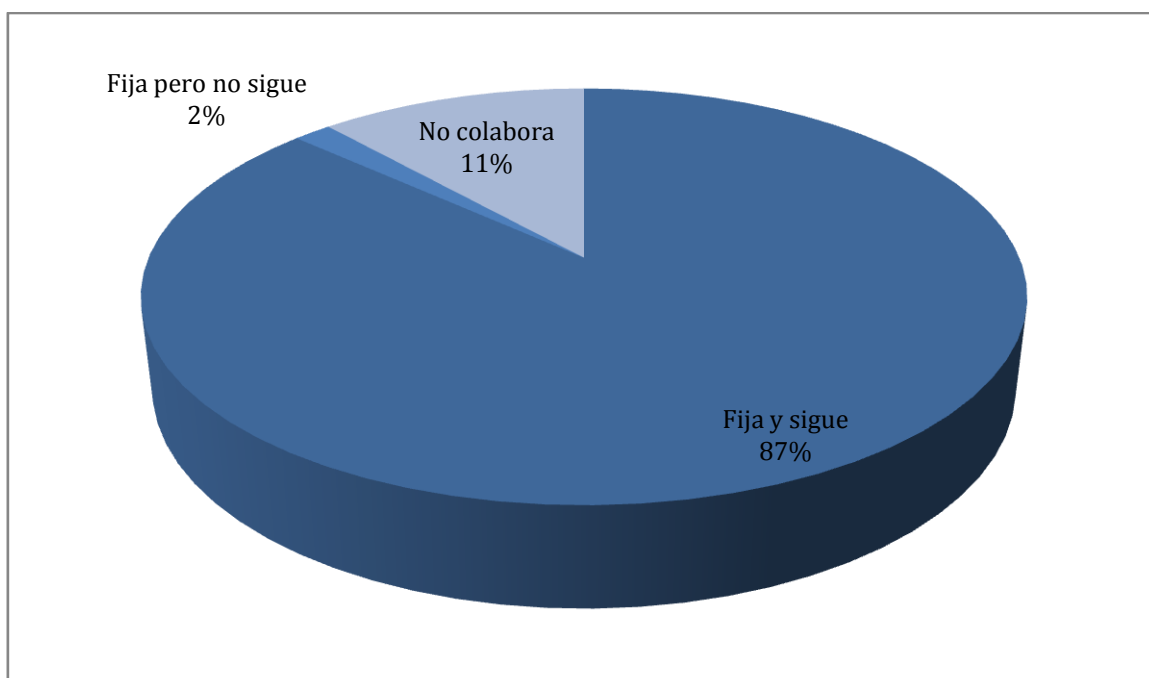


Gráfico 4.8. Agudeza visual en la primera visita, ojo no afecto (en porcentaje).

### 4.8 Estadificación al diagnóstico

La estadificación se realizó según la “Clasificación internacional del retinoblastoma” (CIRB):

|                                   |                  |                  | Tipo de    |           |              | Total  |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------|-----------|--------------|--------|
|                                   |                  |                  | Genética - | Genéti. + | No resultad. |        |
| Estadificación CIRB<br>ojo afecto | B                | Frecuencia       | 5          | 1         | 5            | 11     |
|                                   |                  | % Estadificación | 45,5%      | 9,1%      | 45,5%        | 100,0% |
|                                   |                  | % Tipo de RB     | 11,4%      | 16,7%     | 10,4%        | 11,2%  |
|                                   | C                | Frecuencia       | 4          | 1         | 3            | 8      |
|                                   |                  | % Estadificación | 50,0%      | 12,5%     | 37,5%        | 100,0% |
|                                   |                  | % Tipo de RB     | 9,1%       | 16,7%     | 6,2%         | 8,2%   |
|                                   | D                | Frecuencia       | 14         | 3         | 10           | 27     |
|                                   |                  | % Estadificación | 51,9%      | 11,1%     | 37,0%        | 100,0% |
|                                   |                  | % Tipo de RB     | 31,8%      | 50,0%     | 20,8%        | 27,6%  |
|                                   | E                | Frecuencia       | 21         | 1         | 27           | 49     |
|                                   |                  | % Estadificación | 42,9%      | 2,0%      | 55,1%        | 100,0% |
|                                   |                  | % Tipo de RB     | 47,7%      | 16,7%     | 56,2%        | 50,0%  |
| Total                             | Frecuencia       | 44               | 6          | 48        | 98           |        |
|                                   | % Estadificación | 44,9%            | 6,1%       | 49,0%     | 100,0%       |        |
|                                   | % Tipo de RB     | 100,0%           | 100,0%     | 100,0%    | 100,0%       |        |

Tabla 4.5. Estadificación al diagnóstico según CIRB ojo afecto.

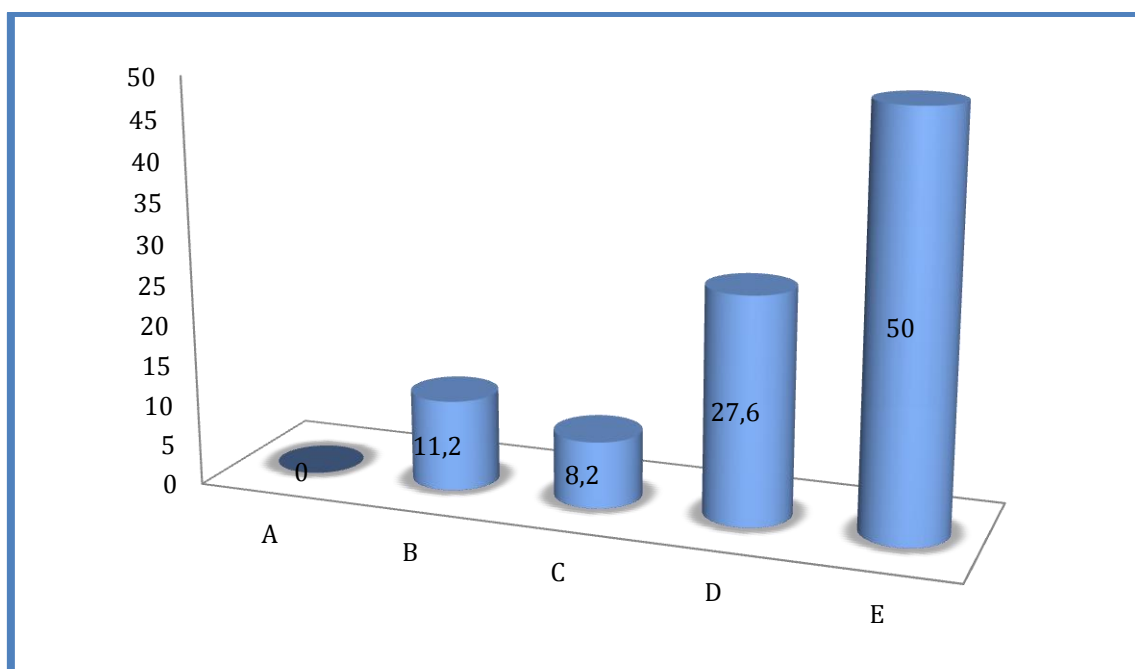


Gráfico 4.9. Estadificación al diagnóstico según CIRB ojo afecto (en porcentaje).

Al diagnóstico, el 11,2% de los ojos afectados de nuestra serie presentaron un estadio B, el 8,2% un estadio C, el 27,6% un estadio D y el 50% de los casos presentaron un estadio E.

## 4.9 Focalidad

Los resultados obtenidos en cuanto a focalidad fueron los siguientes:

|           |              |              | Tipo de RB |           |              | Total  |
|-----------|--------------|--------------|------------|-----------|--------------|--------|
|           |              |              | Genética - | Genétic.+ | No resultad. |        |
| Focalidad | Uni          | Frecuencia   | 30         | 1         | 24           | 55     |
|           |              | % Focalidad  | 54,5%      | 1,8%      | 43,6%        | 100,0% |
|           |              | % Tipo de RB | 93,8%      | 16,7%     | 100,0%       | 88,7%  |
|           | Multi        | Frecuencia   | 2          | 5         | 0            | 7      |
|           |              | % Focalidad  | 28,6%      | 71,4%     | 0,0%         | 100,0% |
|           |              | % Tipo de RB | 6,2%       | 83,3%     | 0,0%         | 11,3%  |
| Total     | Frecuencia   | 32           | 6          | 24        | 62           |        |
|           | % Focalidad  | 51,6%        | 9,7%       | 38,7%     | 100,0%       |        |
|           | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%    | 100,0%       |        |

Tabla 4.6. Focalidad en función del tipo de retinoblastoma.

El 88,7% de los casos de la serie fueron retinoblastomas unifocales y el 11,3% retinoblastomas multifocales, con una significación estadística de  $p < 0,001$ .

## 4.10 Genética

### 4.10.1 Resultados del estudio genético

Se obtuvieron resultados de genética en el 50,5% de los casos, resultando en el 44,4% negativa y en el 6,1% positiva.

En un 49,5% de los casos, el diagnóstico genético se encontraba a la espera de los resultados.

## IV. Resultados

|          |              |              | Tipo de RB |           |              | Total  |
|----------|--------------|--------------|------------|-----------|--------------|--------|
|          |              |              | Genética - | Genéti. + | No resultad. |        |
| Genética | Negativa     | Frecuencia   | 44         | 0         | 0            | 44     |
|          |              | % Genética   | 100,0%     | 0,0%      | 0,0%         | 100,0% |
|          |              | % Tipo de RB | 100,0%     | 0,0%      | 0,0%         | 44,4%  |
|          | Positiva     | Frecuencia   | 0          | 6         | 0            | 6      |
|          |              | % Genética   | 0,0%       | 100,0%    | 0,0%         | 100,0% |
|          |              | % Tipo de RB | 0,0%       | 100,0%    | 0,0%         | 6,1%   |
|          | Pendiente    | Frecuencia   | 0          | 0         | 49           | 49     |
|          |              | % Genética   | 0,0%       | 0,0%      | 100,0%       | 100,0% |
|          |              | % Tipo de RB | 0,0%       | 0,0%      | 100,0%       | 49,5%  |
| Total    | Frecuencia   | 44           | 6          | 49        | 99           |        |
|          | % Genética   | 44,4%        | 6,1%       | 49,5%     | 100,0%       |        |
|          | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%    | 100,0%       |        |

Tabla 4.7. Resultados estudio genético.

2 casos genética positiva fueron diagnosticados como Síndrome 13q-.

### 4.10.2 Edad resultados genética

La edad media de obtención de resultados del estudio genético fue de 37,46 meses, con una desviación estándar de 33,798, una mediana de 31,00, una edad mínima de 4 meses y una edad máxima de 207 meses.

| Tipo de RB                        |            | N  | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|-----------------------------------|------------|----|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| Edad realización genética (meses) | Genética - | 30 | 39,70 | 35,477          | 31,50   | 4      | 207    |
|                                   | Genética + | 5  | 24,00 | 17,903          | 14,00   | 7      | 48     |
|                                   | Total      | 35 | 37,46 | 33,798          | 31,00   | 4      | 207    |

Tabla 4.8. Edad resultados genética.

### 4.10.3 Resultados de genética en sangre periférica

De los 44 pacientes de los que constaba en la historia clínica que el resultado de la genética fue negativo, en 39 de ellos el resultado genético en sangre periférica fue negativo. De los 6 pacientes con genética positiva, todos ellos aportaron resultados positivos en sangre periférica.

|  |          |                     | Tipo de RB |        | Total  |
|--|----------|---------------------|------------|--------|--------|
|  |          |                     | GEN -      | GEN +  |        |
| Resultados genética en sangre periférica | Negativa | Frecuencia          | 39         | 0      | 39     |
|  |          | % Sangre periférica | 100,0%     | 0,0%   | 100,0% |
|  |          | % Tipo de RB        | 100,0%     | 0,0%   | 86,7%  |
|  | Positiva | Frecuencia          | 0          | 6      | 6      |
|  |          | % Sangre periférica | 0,0%       | 100,0% | 100,0% |
|  |          | % Tipo de RB        | 0,0%       | 100,0% | 13,3%  |
| Total                                    |          | Frecuencia          | 39         | 6      | 45     |
|  |          | % Sangre periférica | 86,7%      | 13,3%  | 100,0% |
|  |          | % Tipo de RB        | 100,0%     | 100,0% | 100,0% |

Tabla 4.9. Resultados estudio genético en sangre periférica.

### 4.10.4 Resultados de genética en muestra tumoral

En 4 de los 5 pacientes de los que se dispuso de muestra tumoral para su análisis genético, el resultado de la genética fue positivo, en cambio en 1 caso el resultado del análisis genético en el tumor resultó negativo.

|                              |          |              | Tipo de RB | Total  |
|------------------------------|----------|--------------|------------|--------|
|                              |          |              | GENET-     |        |
| Resultados genética en tumor | Negativa | Frecuencia   | 1          | 1      |
|                              |          | % Tumor      | 100,0%     | 100,0% |
|                              |          | % Tipo de RB | 20,0%      | 20,0%  |
|                              | Positiva | Frecuencia   | 4          | 4      |
|                              |          | % Tumor      | 100,0%     | 100,0% |
|                              |          | % Tipo de RB | 80,0%      | 80,0%  |
| Total                        |          | Frecuencia   | 5          | 5      |
|                              |          | % Tumor      | 100,0%     | 100,0% |
|                              |          | % Tipo de RB | 100,0%     | 100,0% |

Tabla 4.10. Resultados estudio genético en muestra tumoral.

#### 4.11 Antecedentes familiares

En el 1% de los casos, 1 caso de nuestra serie, los antecedentes familiares (AF) constaban como positivos. Este caso formaba parte de los retinoblastomas unilaterales genética positiva de la serie.

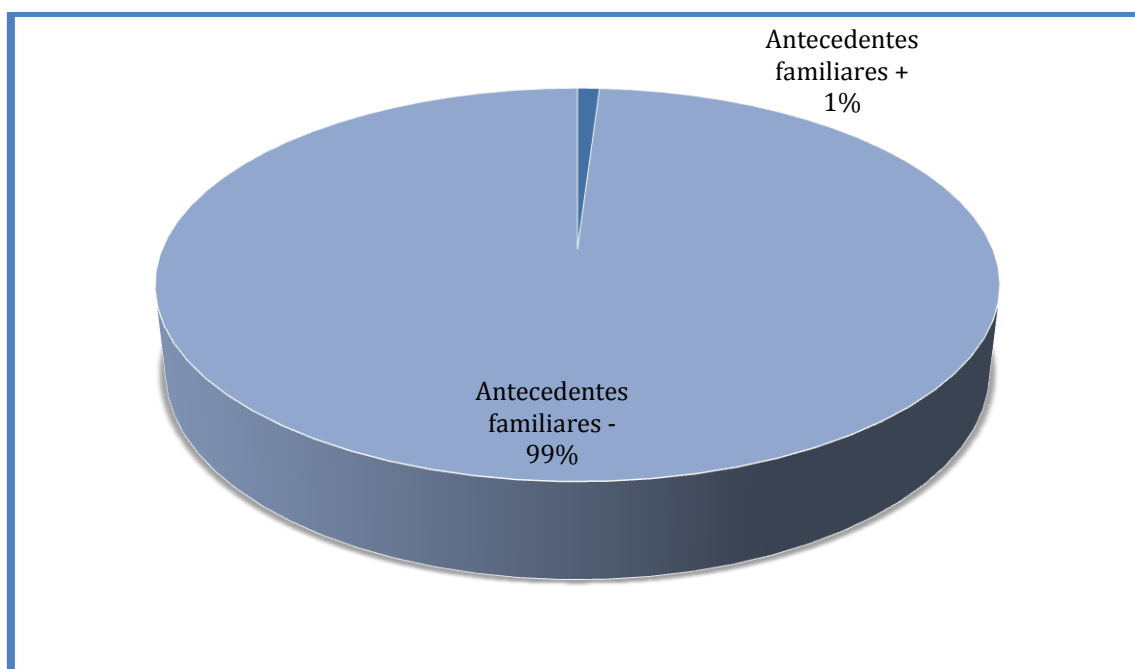


Gráfico 4.10. Antecedentes familiares (en porcentaje).

## 4.12 Tratamiento recibido en el ojo afecto

### 4.12.1 Radioterapia externa

14 de los 99 ojos de nuestra serie (14,1%) fueron tratados con radioterapia (Rta) externa.



|             |               |               | Tipo de RB |          |             | Total  |
|-------------|---------------|---------------|------------|----------|-------------|--------|
|             |               |               | Genética - | Genét. + | No resultd. |        |
| Rta externa | No            | Frecuencia    | 39         | 6        | 40          | 85     |
|             |               | % Rta externa | 45,9%      | 7,1%     | 47,1%       | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 88,6%      | 100,0%   | 81,6%       | 85,9%  |
|             | Sí            | Frecuencia    | 5          | 0        | 9           | 14     |
|             |               | % Rta externa | 35,7%      | 0,0%     | 64,3%       | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 11,4%      | 0,0%     | 18,4%       | 14,1%  |
| Total       | Frecuencia    | 44            | 6          | 49       | 99          |        |
|             | % Rta externa | 44,4%         | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%      |        |
|             | % Tipo de RB  | 100,0%        | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%      |        |

Tabla 4.11. Pacientes tratados con radioterapia externa.

9 de los 14 ojos tratados con radioterapia externa terminaron en enucleación.

| Rta externa | Total N | Nº enucleaciones |
|-------------|---------|------------------|
| No          | 85      | 67               |
| Sí          | 14      | 9                |
| Total       | 99      | 76               |

Tabla 4.12. Ojos tratados con radioterapia externa que terminaron en enucleación.

### 4.12.2 Tomoterapia

La tomoterapia fue aplicada en 3 de los 99 pacientes estudiados (3,0% de los ojos).

|             |               |               | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------|---------------|---------------|------------|----------|--------------|--------|
|             |               |               | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Tomoterapia | No            | Frecuencia    | 42         | 6        | 48           | 96     |
|             |               | % Tomoterapia | 43,8%      | 6,2%     | 50,0%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 95,5%      | 100,0%   | 98,0%        | 97,0%  |
|             | Sí            | Frecuencia    | 2          | 0        | 1            | 3      |
|             |               | % Tomoterapia | 66,7%      | 0,0%     | 33,3%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 4,5%       | 0,0%     | 2,0%         | 3,0%   |
| Total       | Frecuencia    | 44            | 6          | 49       | 99           |        |
|             | % Tomoterapia | 44,4%         | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|             | % Tipo de RB  | 100,0%        | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.13. Pacientes tratados con tomoterapia.

Dos de los casos terminaron en enucleación y el tercer caso consiguió controlarse en combinación con tratamiento quimioterápico.

| Tomoterapia | Total N | Nº enucleaciones |
|-------------|---------|------------------|
| No          | 96      | 74               |
| Sí          | 3       | 2                |
| Total       | 99      | 76               |

Tabla 4.14. Ojos tratados con tomoterapia que terminaron en enucleación.

### 4.12.3 Braquiterapia

La implantación de placa de braquiterapia se llevó a cabo en 26 de los 99 ojos de la serie, con un porcentaje del 26,3%.

|               |                 |                 | Tipo de RB |          |              | Total  |
|---------------|-----------------|-----------------|------------|----------|--------------|--------|
|               |                 |                 | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Braquiterapia | No              | Frecuencia      | 30         | 0        | 43           | 73     |
|               |                 | % Braquiterapia | 41,1%      | 0,0%     | 58,9%        | 100,0% |
|               |                 | % Tipo de RB    | 68,2%      | 0,0%     | 87,8%        | 73,7%  |
|               | Sí              | Frecuencia      | 14         | 6        | 6            | 26     |
|               |                 | % Braquiterapia | 53,8%      | 23,1%    | 23,1%        | 100,0% |
|               |                 | % Tipo de RB    | 31,8%      | 100,0%   | 12,2%        | 26,3%  |
| Total         | Frecuencia      | 44              | 6          | 49       | 99           |        |
|               | % Braquiterapia | 44,4%           | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|               | % Tipo de RB    | 100,0%          | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.15. Pacientes tratados con braquiterapia.

En 10 ojos de los 26 tratados mediante esta técnica (38,5%), la braquiterapia junto con otros tratamientos locales de consolidación asociados a quimioterapia sistémica consiguieron estabilizar la enfermedad sin requerir enucleación.

Además en 4 ojos (15,4% de los ojos tratados con braquiterapia), la asociación de braquiterapia únicamente a quimioterapia sistémica consiguió también controlar la enfermedad evitando la enucleación.

El resto de casos, es decir 12 de los 26 tratados con braquiterapia (46,2%), requirieron enucleación para el control de la enfermedad.

| Braquiterapia | Total N | Nº enucleaciones |
|---------------|---------|------------------|
| No            | 73      | 64               |
| Sí            | 26      | 12               |
| Total         | 99      | 76               |

Tabla 4.16. Pacientes tratados con braquiterapia que requirieron enucleación.

#### 4.12.4 Quimioterapia sistémica

La quimioterapia sistémica (Qta) se administró a un total de 59 pacientes, en un 59,6% de los casos de la serie, con un protocolo CEV.

|       |              |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|       |              |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Qta   | No           | Frecuencia   | 16         | 0        | 24           | 40     |
|       |              | % Qta        | 40,0%      | 0,0%     | 60,0%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 36,4%      | 0,0%     | 49,0%        | 40,4%  |
|       | Sí           | Frecuencia   | 28         | 6        | 25           | 59     |
|       |              | % Qta        | 47,5%      | 10,2%    | 42,4%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 63,6%      | 100,0%   | 51,0%        | 59,6%  |
| Total | Frecuencia   | 44           | 6          | 49       | 99           |        |
|       | % Qta        | 44,4%        | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|       | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.17. Pacientes tratados con quimioterapia sistémica.

#### 4.12.5 Quimioterapia subconjuntival

La quimioterapia subconjuntival fue empleada en 3 casos de nuestra serie, en el 3,0% de los casos.

|                    |                |                | Tipo de RB |          |              | Total  |
|--------------------|----------------|----------------|------------|----------|--------------|--------|
|                    |                |                | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Qta subconjuntival | No             | Frecuencia     | 41         | 6        | 49           | 96     |
|                    |                | % Qta subconj. | 42,7%      | 6,2%     | 51,0%        | 100,0% |
|                    |                | % Tipo de RB   | 93,2%      | 100,0%   | 100,0%       | 97,0%  |
|                    | Sí             | Frecuencia     | 3          | 0        | 0            | 3      |
|                    |                | % Qta subconj. | 100,0%     | 0,0%     | 0,0%         | 100,0% |
|                    |                | % Tipo de RB   | 6,8%       | 0,0%     | 0,0%         | 3,0%   |
| Total              | Frecuencia     | 44             | 6          | 49       | 99           |        |
|                    | % Qta subconj. | 44,4%          | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|                    | % Tipo de RB   | 100,0%         | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.18. Pacientes tratados con quimioterapia subconjuntival.

2 de los 3 casos tratados con quimioterapia subconjuntival fueron enucleados. El tercer caso fue controlado además con quimioterapia sistémica, placa de braquiterapia y otros tratamientos de consolidación.

### 4.12.6 Quimioterapia intraarterial

El tratamiento con quimioterapia intraarterial fue aplicado en 3 pacientes de nuestra serie (3,0% de los casos).

|                   |                 |                 | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------------|-----------------|-----------------|------------|----------|--------------|--------|
|                   |                 |                 | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Qta intraarterial | No              | Frecuencia      | 43         | 4        | 49           | 96     |
|                   |                 | % Qta intraart. | 44,8%      | 4,2%     | 51,0%        | 100,0% |
|                   |                 | % Tipo de RB    | 97,7%      | 66,7%    | 100,0%       | 97,0%  |
|                   | Sí              | Frecuencia      | 1          | 2        | 0            | 3      |
|                   |                 | % Qta intraart. | 33,3%      | 66,7%    | 0,0%         | 100,0% |
|                   |                 | % Tipo de RB    | 2,3%       | 33,3%    | 0,0%         | 3,0%   |
| Total             | Frecuencia      | 44              | 6          | 49       | 99           |        |
|                   | % Qta intraart. | 44,4%           | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|                   | % Tipo de RB    | 100,0%          | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.19. Pacientes tratados con quimioterapia intraarterial.

2 de los 3 casos tratados con quimioterapia intraarterial fueron enucleados. El tercer caso logró librarse de la enucleación, siendo tratado además con quimioterapia sistémica y otros tratamientos de consolidación.

### 4.12.7 Quimioterapia intravítrea

El tratamiento con quimioterapia intravítrea fue aplicado en 1 paciente de nuestra serie (1,0% de los casos).

|                 |                   |                   | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-----------------|-------------------|-------------------|------------|----------|--------------|--------|
|                 |                   |                   | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Qta intravítrea | No                | Frecuencia        | 44         | 5        | 49           | 98     |
|                 |                   | % Qta intravítrea | 44,9%      | 5,1%     | 50,0%        | 100,0% |
|                 |                   | % Tipo de RB      | 100,0%     | 83,3%    | 100,0%       | 99,0%  |
|                 | Sí                | Frecuencia        | 0          | 1        | 0            | 1      |
|                 |                   | % Qta intravítrea | 0,0%       | 100,0%   | 0,0%         | 100,0% |
|                 |                   | % Tipo de RB      | 0,0%       | 16,7%    | 0,0%         | 1,0%   |
| Total           | Frecuencia        | 44                | 6          | 49       | 99           |        |
|                 | % Qta intravítrea | 44,4%             | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|                 | % Tipo de RB      | 100,0%            | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.20. Pacientes tratados con quimioterapia intravítrea.

El único caso tratado con quimioterapia intravítrea requirió finalmente enucleación.

### 4.12.8 Fotocoagulación láser

El láser diodo fue aplicado en 2 casos del total de la serie (2,0% de los casos).

|       |              |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|       |              |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Láser | No           | Frecuencia   | 42         | 6        | 49           | 97     |
|       |              | % Láser      | 43,3%      | 6,2%     | 50,5%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 95,5%      | 100,0%   | 100,0%       | 98,0%  |
|       | Sí           | Frecuencia   | 2          | 0        | 0            | 2      |
|       |              | % Láser      | 100,0%     | 0,0%     | 0,0%         | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 4,5%       | 0,0%     | 0,0%         | 2,0%   |
| Total | Frecuencia   | 44           | 6          | 49       | 99           |        |
|       | % Láser      | 44,4%        | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|       | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.21. Pacientes tratados con láser.



### 4.12.9 Termoterapia transpupilar

La termoterapia transpupilar (TTT) con láser diodo infrarrojo fue empleada en 11 ojos (11,1%) de nuestra serie.

|       |              |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|       |              |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| TTT   | No           | Frecuencia   | 40         | 5        | 43           | 88     |
|       |              | % TTT        | 45,5%      | 5,7%     | 48,9%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 90,9%      | 83,3%    | 87,8%        | 88,9%  |
|       | Sí           | Frecuencia   | 4          | 1        | 6            | 11     |
|       |              | % TTT        | 36,4%      | 9,1%     | 54,5%        | 100,0% |
|       |              | % Tipo de RB | 9,1%       | 16,7%    | 12,2%        | 11,1%  |
| Total | Frecuencia   | 44           | 6          | 49       | 99           |        |
|       | % TTT        | 44,4%        | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|       | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.22. Pacientes tratados con termoterapia transpupilar.

#### 4.12.10 Crioterapia

La crioterapia fue un modelo de tratamiento utilizado en 15 de los 99 pacientes de nuestra serie, con un porcentaje del 15,2%.

|             |               |               | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------|---------------|---------------|------------|----------|--------------|--------|
|             |               |               | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Crioterapia | No            | Frecuencia    | 34         | 3        | 47           | 84     |
|             |               | % Crioterapia | 40,5%      | 3,6%     | 56,0%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 77,3%      | 50,0%    | 95,9%        | 84,8%  |
|             | Sí            | Frecuencia    | 10         | 3        | 2            | 15     |
|             |               | % Crioterapia | 66,7%      | 20,0%    | 13,3%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 22,7%      | 50,0%    | 4,1%         | 15,2%  |
| Total       | Frecuencia    | 44            | 6          | 49       | 99           |        |
|             | % Crioterapia | 44,4%         | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|             | % Tipo de RB  | 100,0%        | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.23. Pacientes tratados con crioterapia.

#### 4.12.11 Enucleación

El 76,8% de los casos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie fueron enucleados, es decir 76 ojos de los 99 totales.

En la siguiente tabla se expone la relación entre el tipo de retinoblastoma unilateral y la enucleación.

|             |               |               | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------|---------------|---------------|------------|----------|--------------|--------|
|             |               |               | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Enucleación | No            | Frecuencia    | 8          | 2        | 13           | 23     |
|             |               | % Enucleación | 34,8%      | 8,7%     | 56,5%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 18,2%      | 33,3%    | 26,5%        | 23,2%  |
|             | Sí            | Frecuencia    | 36         | 4        | 36           | 76     |
|             |               | % Enucleación | 47,4%      | 5,3%     | 47,4%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 81,8%      | 66,7%    | 73,5%        | 76,8%  |
| Total       | Frecuencia    | 44            | 6          | 49       | 99           |        |
|             | % Enucleación | 44,4%         | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|             | % Tipo de RB  | 100,0%        | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.24. Relación entre enucleación y tipo de retinoblastoma.

#### 4.12.12 Exenteración

La exenteración se efectuó en 1 caso de nuestra serie.

|              |    |                | Tipo de RB |          |              | Total  |
|--------------|----|----------------|------------|----------|--------------|--------|
|              |    |                | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Exenteración | No | Frecuencia     | 44         | 6        | 48           | 98     |
|              |    | % Exenteración | 44,9%      | 6,1%     | 49,0%        | 100,0% |
|              |    | % Tipo de RB   | 100,0%     | 100,0%   | 98,0%        | 99,0%  |
|              | Sí | Frecuencia     | 0          | 0        | 1            | 1      |
|              |    | % Exenteración | 0,0%       | 0,0%     | 100,0%       | 100,0% |
|              |    | % Tipo de RB   | 0,0%       | 0,0%     | 2,0%         | 1,0%   |
| Total        |    | Frecuencia     | 44         | 6        | 49           | 99     |
|              |    | % Exenteración | 44,4%      | 6,1%     | 49,5%        | 100,0% |
|              |    | % Tipo de RB   | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

Tabla 4.25. Pacientes exenterados.

El único caso que requirió exenteración de nuestra serie se debió a la infiltración orbitaria producida por la diseminación tumoral a ese nivel.

### 4.13 Patrones de regresión

Los patrones de regresión encontrados fueron: de tipo I en el 4,3% de los casos y de tipo IV en el 1,1% de los casos. En el 15,2% de los casos se detectó una asociación del patrón de regresión I+IV y en el 3,3% de los casos combinaciones de diversos patrones. Del resto, más del 76% de los ojos fueron enucleados.

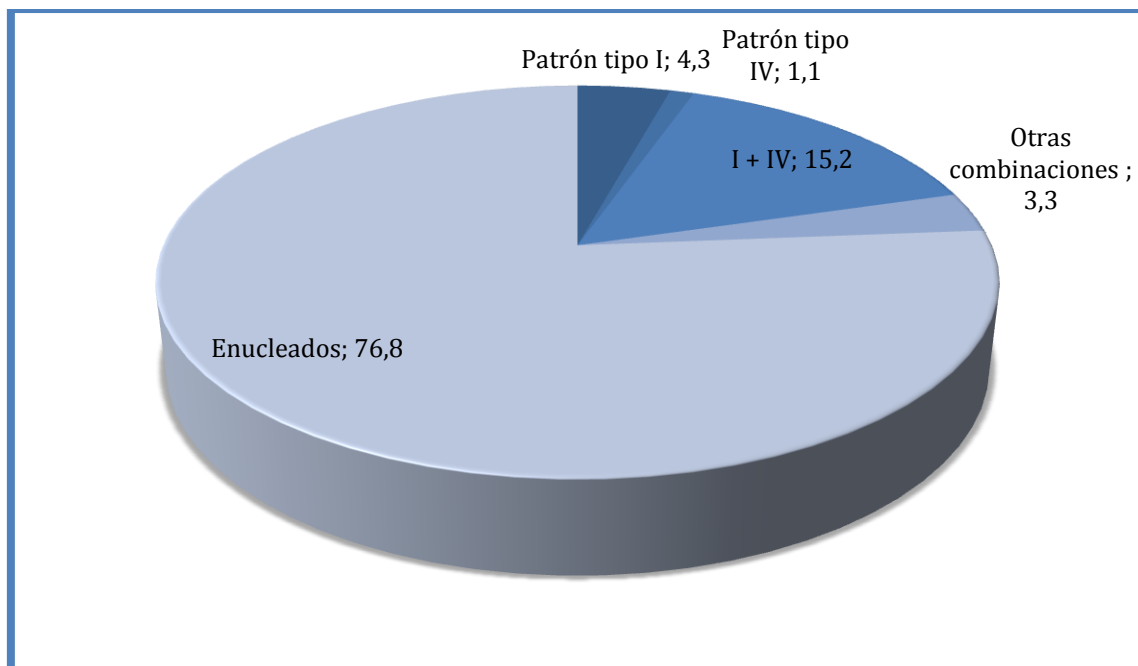


Gráfico 4.11. Patrones de regresión (en porcentaje).

### 4.14 Anatomía patológica

#### 4.14.1 Ojos enucleados

El 76,8% de los ojos de nuestra serie fueron enucleados, preservando el globo ocular el 23,2% de los pacientes.

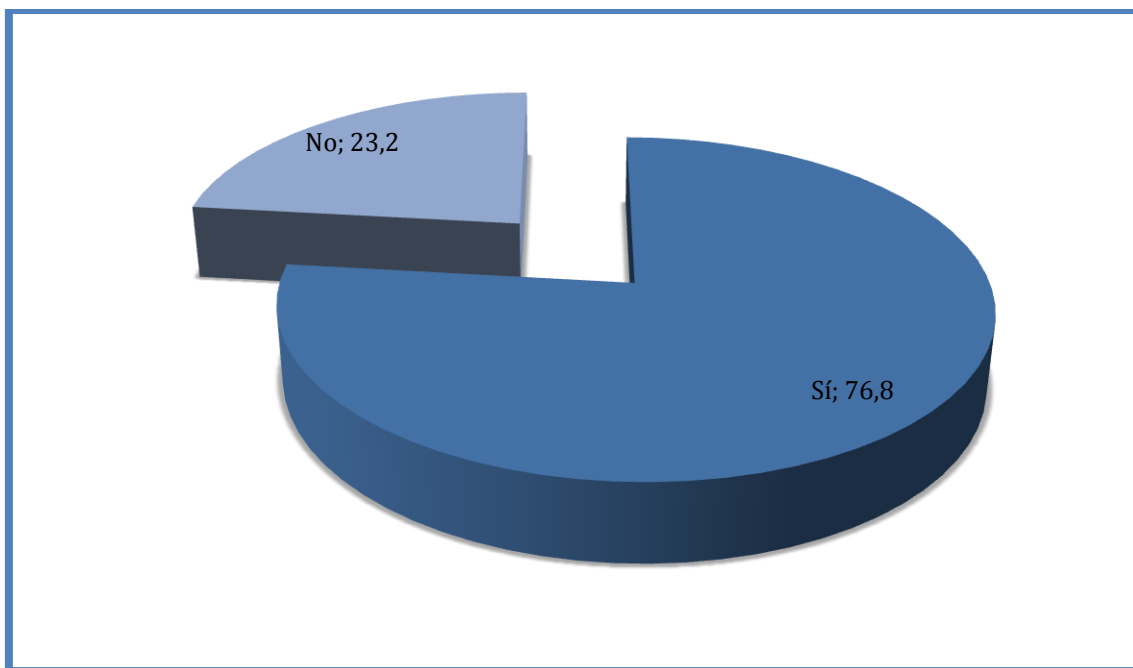


Gráfico 4.12. Pacientes enucleados (en porcentaje).

#### 4.14.2 Edad enucleación

La edad media de enucleación de los pacientes de nuestra serie fue de 29,35 meses, la desviación estándar de 15,872, la mediana de 26,00, la edad mínima de enucleación de 5 meses y la edad máxima de enucleación de 85 meses.

|                                | Tipo de RB     | N  | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--------------------------------|----------------|----|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| Edad (en meses)<br>enucleación | Genética-      | 33 | 26,09 | 12,110          | 26,00   | 5      | 50     |
|                                | Genética +     | 4  | 27,50 | 8,505           | 24,50   | 21     | 40     |
|                                | No<br>resultad | 20 | 35,10 | 20,739          | 34,50   | 9      | 85     |
|                                | Total          | 57 | 29,35 | 15,872          | 26,00   | 5      | 85     |

Tabla 4.26. Edad enucleación.

#### 4.14.3 Diferenciación anatomopatológica de los ojos enucleados

De los ojos enucleados a los que se realizó estudio anatomopatológico (AP), el 25,5% fueron retinoblastomas diferenciados, el 6,4% retinoblastomas moderadamente diferenciados, el 29,8% pobremente diferenciados y el 38,3% retinoblastomas de grado indiferenciado, sin detectarse una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie ( $p=0,491$ ).

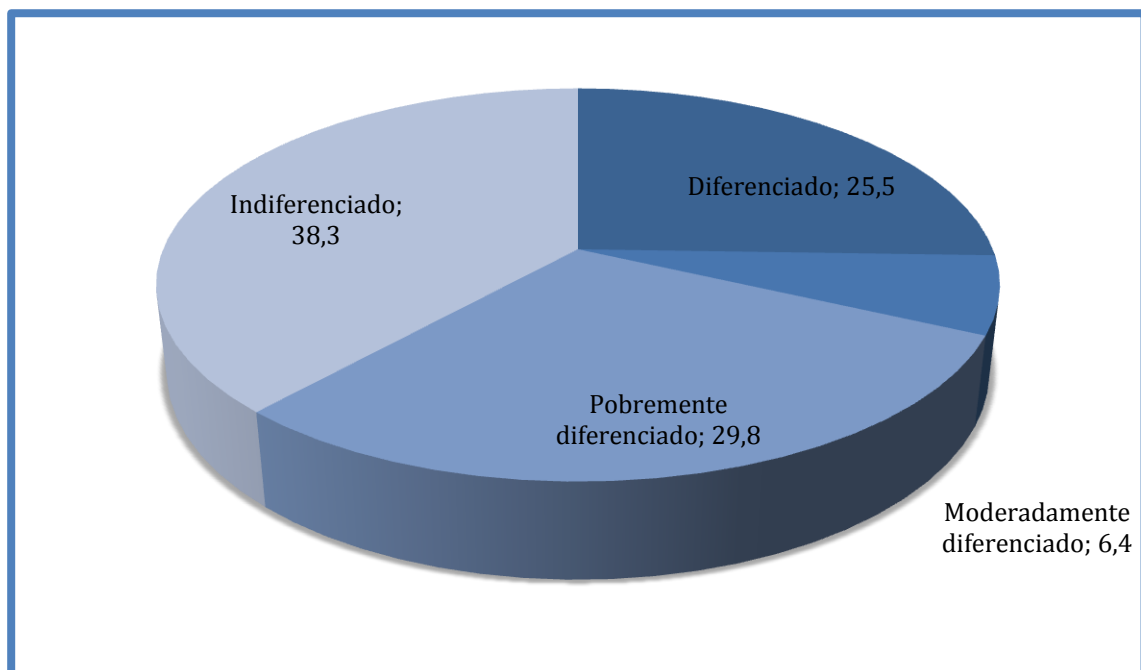


Gráfico 4.13. Grado de diferenciación anatomopatológico (en porcentaje).

#### 4.14.4 Infiltración de las envolturas oculares

En relación al respeto de las envolturas oculares, de los pacientes de los que se pudieron obtener datos, el 76,8% de los ojos mostraron respeto de las mismas por parte del tumor, en el 21,4% de los casos existió diseminación tumoral a nivel coroideo y en el 1,8% a nivel escleral, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie ( $p=0,637$ ).

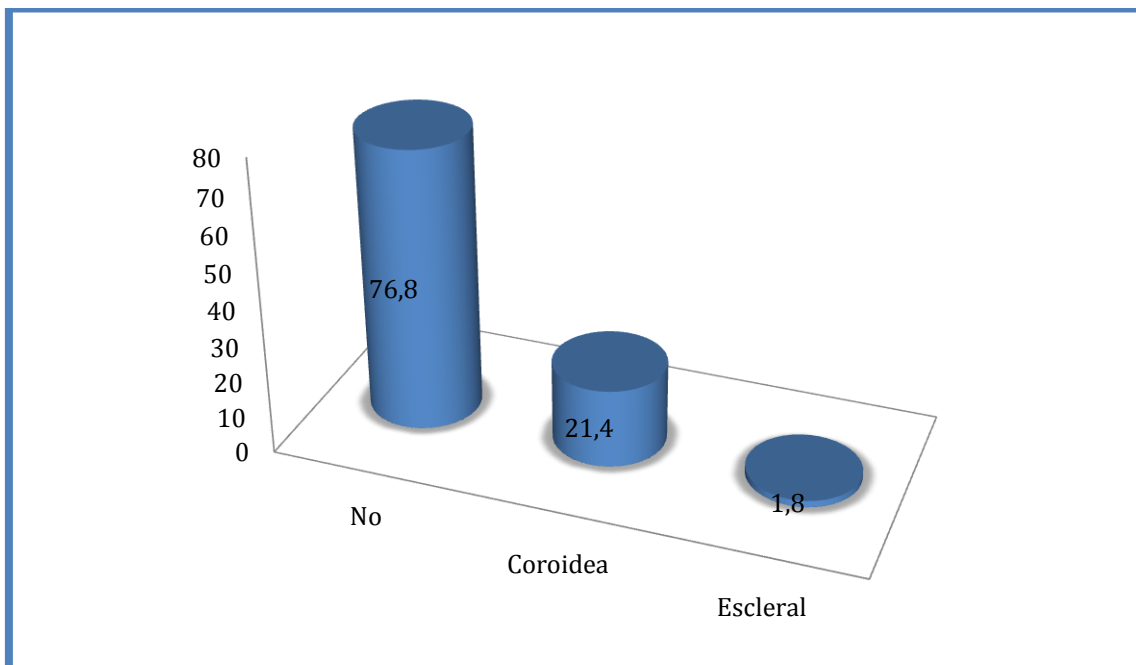


Gráfico 4.14. Infiltración de las envolturas oculares (en porcentaje).

#### IV. Resultados

|                                   |          |                           | Tipo de RB                |          |              | Total  |        |
|-----------------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|----------|--------------|--------|--------|
|                                   |          |                           | Genética -                | Genét. + | No resultad. |        |        |
| AP:<br>INFILTRACIÓN<br>ENVOLTURAS | No       | Frecuencia                | 23                        | 3        | 17           | 43     |        |
|                                   |          | % Infiltración envolturas | 53,5%                     | 7,0%     | 39,5%        | 100,0% |        |
|                                   |          | % Tipo de RB              | 74,2%                     | 75,0%    | 81,0%        | 76,8%  |        |
|                                   | Coroidea | Frecuencia                | 8                         | 1        | 3            | 12     |        |
|                                   |          | % Infiltración envolturas | 66,7%                     | 8,3%     | 25,0%        | 100,0% |        |
|                                   |          | % Tipo de RB              | 25,8%                     | 25,0%    | 14,3%        | 21,4%  |        |
|                                   | Escleral | Frecuencia                | 0                         | 0        | 1            | 1      |        |
|                                   |          | % Infiltración envolturas | 0,0%                      | 0,0%     | 100,0%       | 100,0% |        |
|                                   |          | % Tipo de RB              | 0,0%                      | 0,0%     | 4,8%         | 1,8%   |        |
|                                   | Total    |                           | Frecuencia                | 31       | 4            | 21     | 56     |
|                                   |          |                           | % Infiltración envolturas | 55,4%    | 7,1%         | 37,5%  | 100,0% |
|                                   |          |                           | % Tipo de RB              | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% | 100,0% |

Tabla 4.27. Infiltración de las envolturas oculares.



#### 4.14.5 Infiltración del nervio óptico

Respecto a la infiltración del nervio óptico (NO), en el 76,3% de los casos no se objetivó infiltración, en el 16,9% existió infiltración a nivel prelaminar y en el 6,8% de los ojos se detectó infiltración a nivel postlaminar. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie ( $p=0,758$ ).

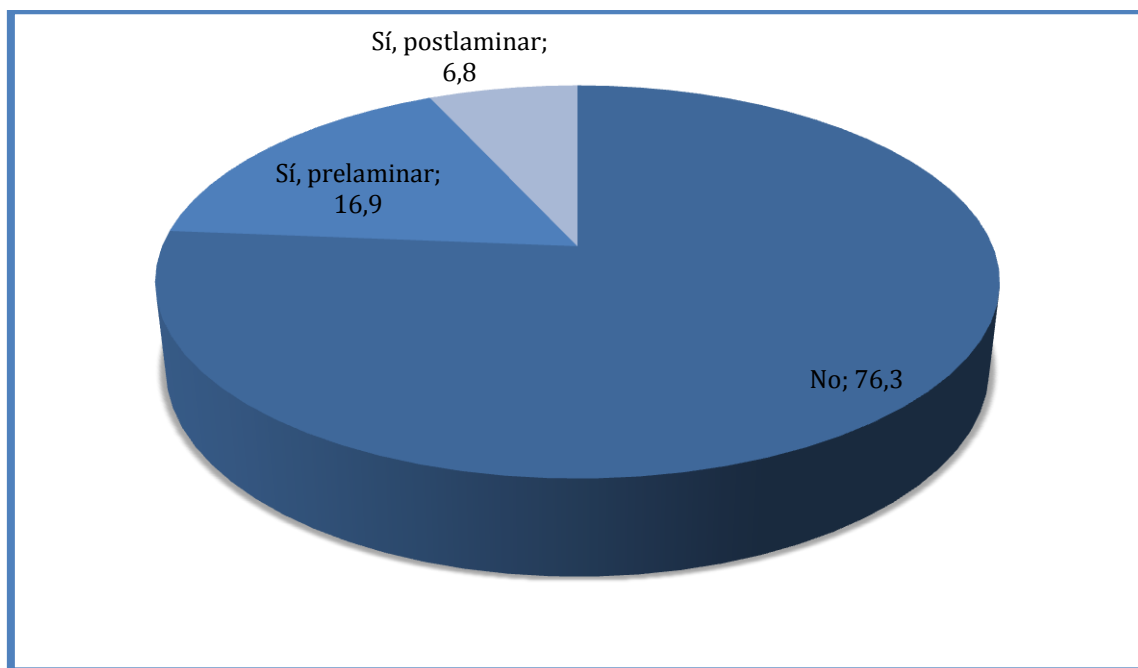


Gráfico 4.15. Infiltración del nervio óptico (en porcentaje).

|   |                |                       | Tipo de RB |          |              | Total  |
|---|----------------|-----------------------|------------|----------|--------------|--------|
|   |                |                       | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| AP:<br>INFILTRACIÓN<br>NERVIO<br>ÓPTICO | No             | Frecuencia            | 25         | 4        | 16           | 45     |
|   |                | % Infiltración del NO | 55,6%      | 8,9%     | 35,6%        | 100,0% |
|   |                | % Tipo de RB          | 78,1%      | 100,0%   | 69,6%        | 76,3%  |
|   | Sí prelaminar  | Frecuencia            | 5          | 0        | 5            | 10     |
|   |                | % Infiltración del NO | 50,0%      | 0,0%     | 50,0%        | 100,0% |
|   |                | % Tipo de RB          | 15,6%      | 0,0%     | 21,7%        | 16,9%  |
|   | Sí postlaminar | Frecuencia            | 2          | 0        | 2            | 4      |
|   |                | % Infiltración del NO | 50,0%      | 0,0%     | 50,0%        | 100,0% |
|   |                | % Tipo de RB          | 6,2%       | 0,0%     | 8,7%         | 6,8%   |
|   | Total          | Frecuencia            | 32         | 4        | 23           | 59     |
|   |                | % Infiltración del NO | 54,2%      | 6,8%     | 39,0%        | 100,0% |
|   |                | % Tipo de RB          | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

Tabla 4.28. Infiltración del nervio óptico.

## 4.15 Recidivas

### 4.15.1 Número de recidivas

De los 23 ojos de la serie que no fueron enucleados a lo largo de la evolución, en 3 ojos (3,2%) apareció 1 recidiva tumoral en cada caso y en 1 caso (1,1%) fueron diagnosticadas 2 recidivas tumorales.

El 100% de las recidivas fueron diagnosticadas mediante funduscopia.

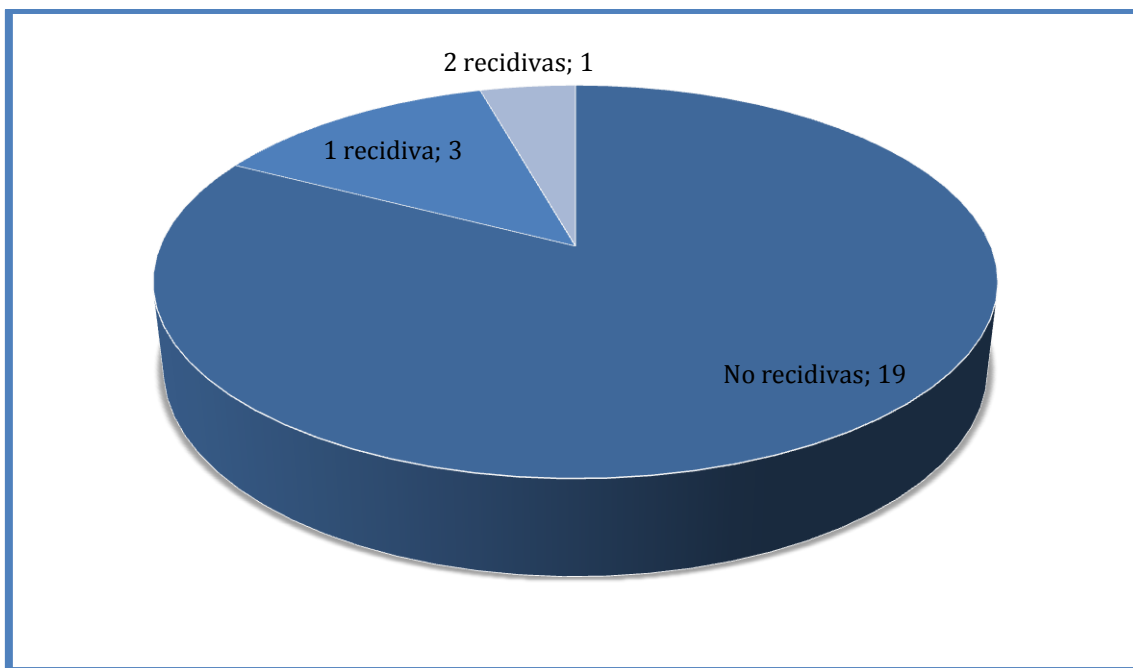


Gráfico 4.16. Recidivas tumorales (en frecuencia).

#### 4.15.2 Edad recidivas

De entre los pacientes de los que existen datos de recidiva tumoral, la edad media de la primera recidiva fue de 32 meses y la edad media de la segunda recidiva fue de 43,5 meses.

#### 4.15.3 Tratamiento de las recidivas tumorales

El tratamiento de las recidivas tumorales consistió, en todas ellas, en la aplicación de crioterapia aislada, termoterapia transpupilar aislada, o en su combinación.

#### 4.16 Edad estabilización de la enfermedad

La edad media de estabilización de la enfermedad, de los pacientes no enucleados, fue de 50,17 meses, con una desviación estándar de 29,755, una mediana de 41,50, una edad mínima de 18 meses y una edad máxima de 102 meses.

|                                | Tipo de RB    | N | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--------------------------------|---------------|---|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| Edad estabilización (en meses) | Genética -    | 2 | 35,00 | 2,828           | 35,00   | 33     | 37     |
|                                | No resultados | 4 | 57,75 | 35,255          | 55,50   | 18     | 102    |
|                                | Total         | 6 | 50,17 | 29,755          | 41,50   | 18     | 102    |

Tabla 4.29. Edad estabilización de la enfermedad

.

#### 4.17 Agudeza visual en la última visita

##### 4.17.1 Agudeza visual en la última visita ojo afecto

De los pacientes de los que se pudieron obtener los datos de AV, la AV en la última visita en el ojo afecto fue de fijación y seguimiento de objetos en el 20% de los casos, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 1% y el 79% de los ojos fueron ojos enucleados.

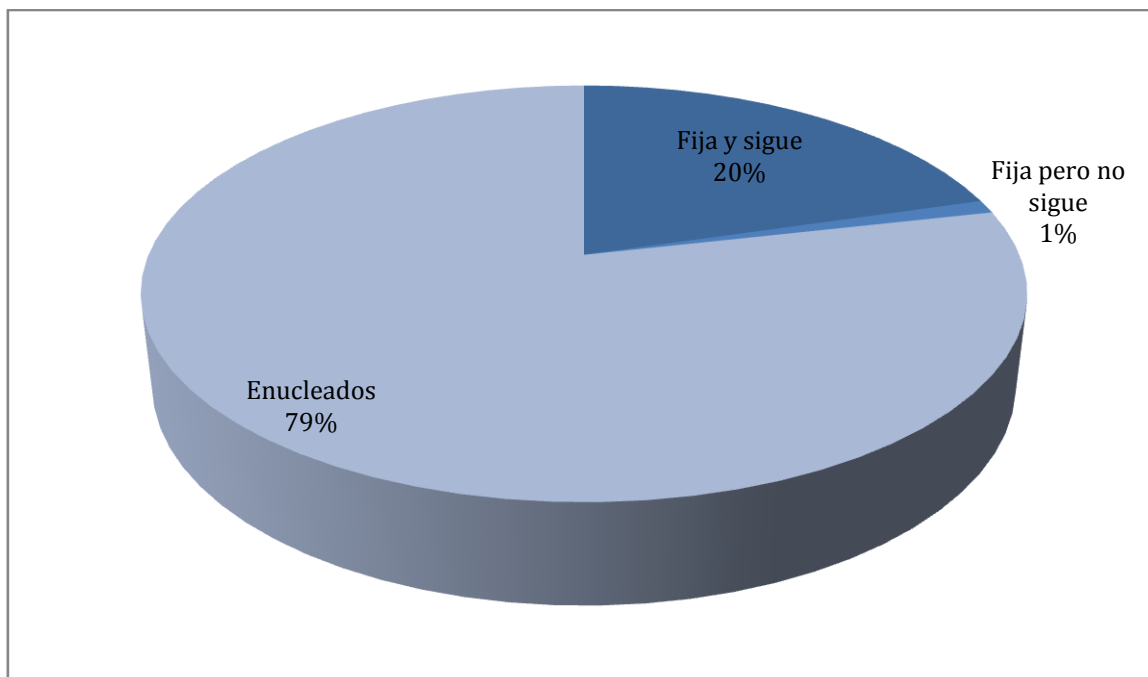


Gráfico 4.17. Agudeza visual en la última visita, ojo afecto (en porcentaje).

#### **4.17.2 Agudeza visual en la última visita ojo no afecto**

En los ojos no afectados, la AV en la última visita fue de fijación y seguimiento de objetos en el 99% de los ojos y en el 1% de los casos los pacientes no colaboraron para la toma de la AV.

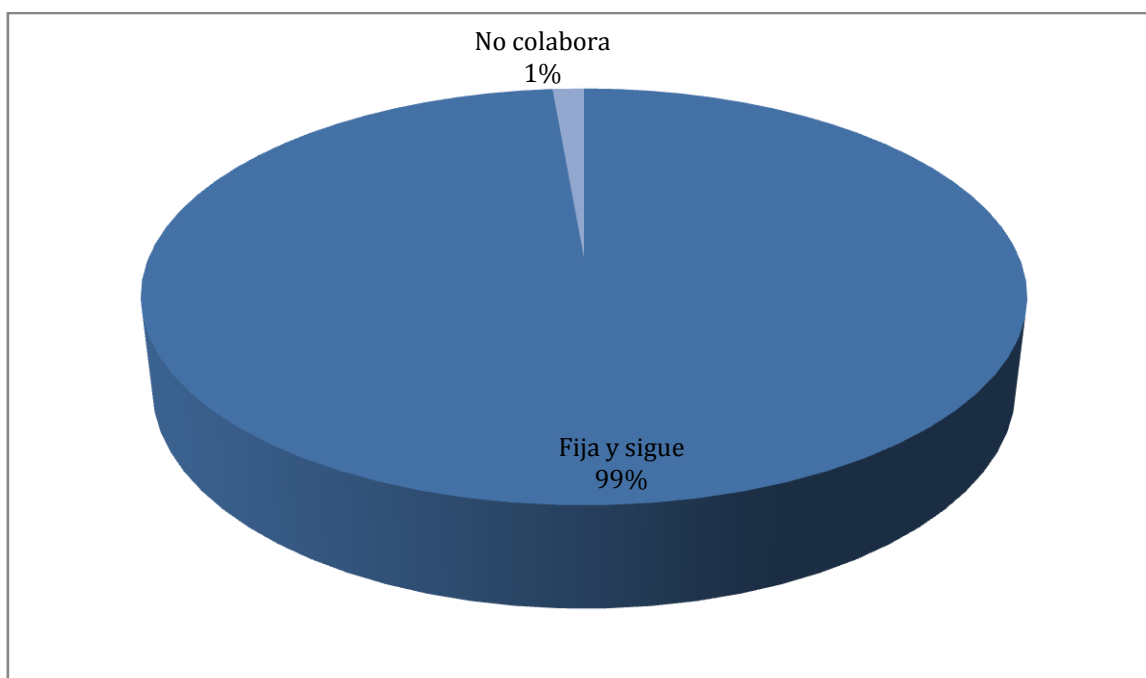


Gráfico 4.18. Agudeza visual en la última visita, ojo no afecto (en porcentaje).

#### 4.18 Exploraciones bajo anestesia general

El número de exploraciones bajo anestesia general (BAG) realizadas en nuestro hospital se detallan a continuación:

| Tipo de RB                              |            | N  | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|---|------------|----|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| Exploraciones<br>bajo anestesia general | Genética - | 44 | 12,39 | 7,225           | 13,50   | 0      | 21     |
|   | Genét.+    | 6  | 16,33 | 5,502           | 17,50   | 8      | 21     |
|   | No resul   | 47 | 7,13  | 8,371           | 2,00    | 0      | 21     |
|   | Total      | 97 | 10,08 | 8,227           | 10,00   | 0      | 21     |

Tabla 4.30. Número de exploraciones bajo anestesia general realizadas en nuestro centro.

La media de exploraciones BAG realizadas a los casos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie fue de 10,08.

Si realizamos el cálculo según el grupo de retinoblastoma unilateral, los resultados son los siguientes ( $p=0,001$ ):

La media de exploraciones BAG realizadas a los casos de retinoblastoma unilateral genética negativa en nuestro centro fue de 12,39. En los casos de retinoblastoma unilateral sin resultados de genética, la media de exploraciones BAG fue de 7,13. La media ascendió a 16,33 en los casos de retinoblastoma unilateral genética positiva.

### **4.19 Relación entre modalidad de tratamiento y tipo de retinoblastoma**

#### **4.19.1 Relación entre tratamiento primario y tipo de retinoblastoma**

59 de los 99 casos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie fueron tratados de forma primaria con quimioterapia, de éstos, 18 casos asociaron la enucleación al tratamiento con quimioterapia de forma primaria.

34 de los 99 casos fueron enucleados de forma aislada, siendo el 100% de estos pacientes retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética positivos.

| TRATAMIENTO PRIMARIO |              |  | Tipo de RB |          |              | Total  |
|----------------------|--------------|--|------------|----------|--------------|--------|
|                      |              |  | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Qta                  | Frecuencia   |  | 18         | 6        | 17           | 41     |
|                      | % Tipo de RB |  | 40,9%      | 100,0%   | 34,7%        | 41,4%  |
| Qta +<br>Enucleación | Frecuencia   |  | 10         | 0        | 8            | 18     |
|                      | % Tipo de RB |  | 22,7%      | 0,0%     | 16,3%        | 18,2%  |
| Rta                  | Frecuencia   |  | 2          | 0        | 3            | 5      |
|                      | % Tipo de RB |  | 4,5%       | 0,0%     | 6,1%         | 5,1%   |
| Enucleación          | Frecuencia   |  | 14         | 0        | 20           | 34     |
|                      | % Tipo de RB |  | 31,8%      | 0,0%     | 40,8%        | 34,3%  |
| Total                | Frecuencia   |  | 44         | 6        | 49           | 99     |
|                      | % Tipo de RB |  | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

Tabla 4.31. Relación entre tratamiento primario y tipo de retinoblastoma.

#### 4.19.2 Relación entre tratamiento de consolidación y tipo de retinoblastoma

Los tratamientos de consolidación empleados en el manejo de los retinoblastomas unilaterales de nuestra serie fueron los siguientes:



## IV. Resultados

| TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN |              |  | Tipo de RB |          |              | Total  |
|------------------------------|--------------|--|------------|----------|--------------|--------|
|                              |              |  | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| L+C+B                        | Frecuencia   |  | 2          | 0        | 0            | 2      |
|                              | % Tipo de RB |  | 4,5%       | 0,0%     | 0,0%         | 2,0%   |
| C+TTT                        | Frecuencia   |  | 0          | 0        | 1            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 0,0%       | 0,0%     | 2,0%         | 1,0%   |
| C+TTT+B                      | Frecuencia   |  | 4          | 1        | 1            | 6      |
|                              | % Tipo de RB |  | 9,1%       | 16,7%    | 2,0%         | 6,1%   |
| C+B                          | Frecuencia   |  | 1          | 2        | 0            | 3      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 33,3%    | 0,0%         | 3,0%   |
| C+B+Rta                      | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| C+B+QC                       | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| C+Rta                        | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| TTT+B                        | Frecuencia   |  | 0          | 0        | 4            | 4      |
|                              | % Tipo de RB |  | 0,0%       | 0,0%     | 8,2%         | 4,0%   |
| B                            | Frecuencia   |  | 3          | 3        | 1            | 7      |
|                              | % Tipo de RB |  | 6,8%       | 50,0%    | 2,0%         | 7,1%   |
| B+T                          | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| B+QC                         | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| T                            | Frecuencia   |  | 0          | 0        | 1            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 0,0%       | 0,0%     | 2,0%         | 1,0%   |
| T+QA                         | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| Rta                          | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 5            | 6      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 10,2%        | 6,1%   |
| Rta+Ex                       | Frecuencia   |  | 0          | 0        | 1            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 0,0%       | 0,0%     | 2,0%         | 1,0%   |
| QC                           | Frecuencia   |  | 1          | 0        | 0            | 1      |
|                              | % Tipo de RB |  | 2,3%       | 0,0%     | 0,0%         | 1,0%   |
| Total                        | Frecuencia   |  | 44         | 6        | 49           | 99     |
|                              | % Tipo de RB |  | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

L=láser, C=crioterapia, B=braquiterapia, TTT=termoterapia transpupilar, Rta=radioterapia externa, QC=quimioterapia subconjuntival, T=tomoterapia, QA=quimioterapia intraarterial, Ex=exenteración

Tabla 4.32. Relación entre tratamiento de consolidación y tipo de retinoblastoma.

Cabe destacar que en 26 de los 99 casos se aplicó braquiterapia como tratamiento de consolidación y que 14 de los 26 pacientes tratados con braquiterapia pudieron evitar la enucleación.

#### 4.19.3 Relación entre tratamiento secundario y tipo de retinoblastoma

24 de los 99 casos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie fueron enucleados de forma secundaria.

| TRATAMIENTO SECUNDARIO |              | Tipo de RB |          |              | Total  |
|------------------------|--------------|------------|----------|--------------|--------|
|                        |              | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Enucleación            | Frecuencia   | 12         | 4        | 8            | 24     |
|                        | % Tipo de RB | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |
| Total                  | Frecuencia   | 12         | 4        | 8            | 24     |
|                        | % Tipo de RB | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       | 100,0% |

Tabla 4.33. Relación entre tratamiento secundario y tipo de retinoblastoma.

#### 4.19.4 Relación entre modalidad de tratamiento y retinoblastoma genética positiva

|          | Rta externa | Tomot. | Braquit. | Qta   | Qta subc. | Qta intraart. | Qta intrav. | Láser | TTT   | Criot. | Enucleac. | Exenter. |
|----------|-------------|--------|----------|-------|-----------|---------------|-------------|-------|-------|--------|-----------|----------|
| Genét.+  | 0,0%        | 0,0%   | 100%     | 100%  | 0%        | 33,3%         | 16,7%       | 0,0%  | 16,7% | 50%    | 66,7%     | 0,0%     |
| Total RB | 14,1%       | 3,1%   | 26,3%    | 59,6% | 3,0%      | 3,0%          | 1,0%        | 2,0%  | 11,1% | 15,15% | 76,8%     | 1,01%    |

Tabla 4.34. Relación entre tratamiento secundario y tipo de retinoblastoma.

Respecto a la modalidad de tratamiento en los retinoblastomas genética positiva de la serie y los resultados obtenidos, cabe destacar que el 100% de los pacientes fueron tratados mediante quimioterapia sistémica y braquiterapia, y sin embargo, el 66,7% de estos pacientes requirieron finalmente enucleación.

#### 4.20 Relación entre patrón de regresión y tratamiento recibido

##### 4.20.1 Relación entre patrón de regresión y tratamiento primario

En relación al tratamiento primario y al patrón de regresión, sin haber detectado significación estadística ( $p > 0,05$ ), lo más destacable es la detección del patrón de regresión tipo I (en 4 casos) y de la combinación tipo I+IV (en 14 casos), secundarios al tratamiento con quimioterapia sistémica.

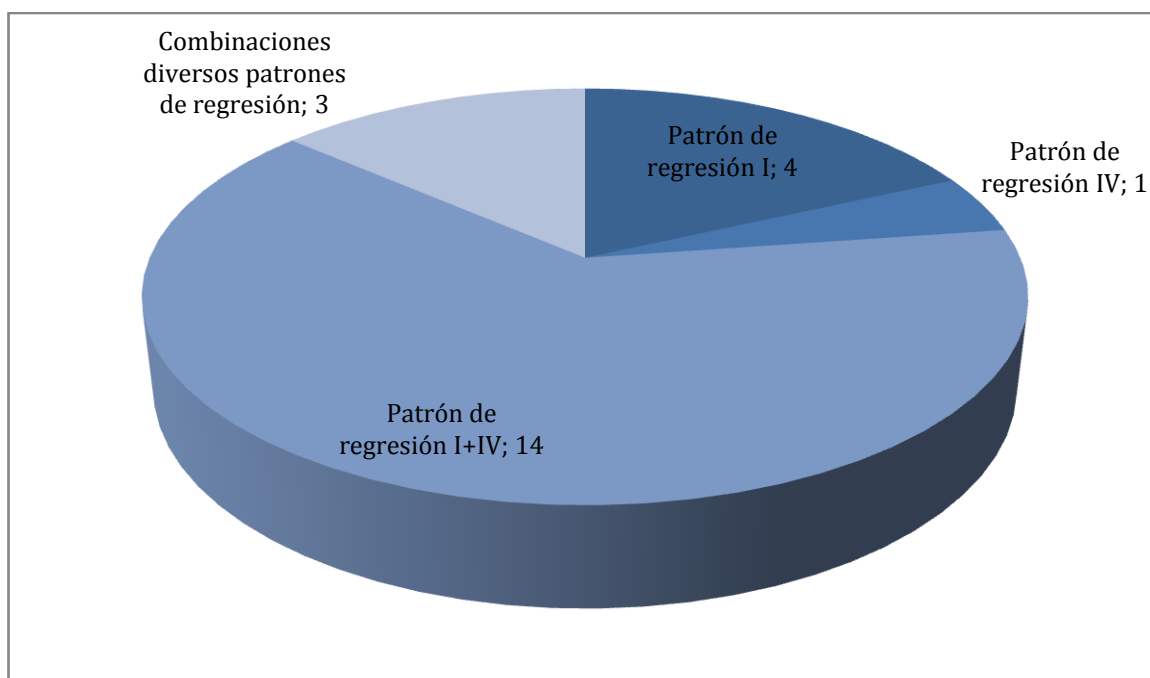


Gráfico 4.19. Relación entre patrón de regresión y tratamiento con quimioterapia sistémica (en frecuencia).

#### 4.20.2 Relación entre patrón de regresión y tratamiento de consolidación

De los pacientes en los que se aplicó tratamiento de consolidación, la braquiterapia fue la modalidad empleada en mayor frecuencia. Derivado de su uso el patrón de regresión detectado fue, de tipo I en el 17% de los casos, de tipo IV en el 6%, combinación I+IV en el 65% y otras combinaciones en el 12%.

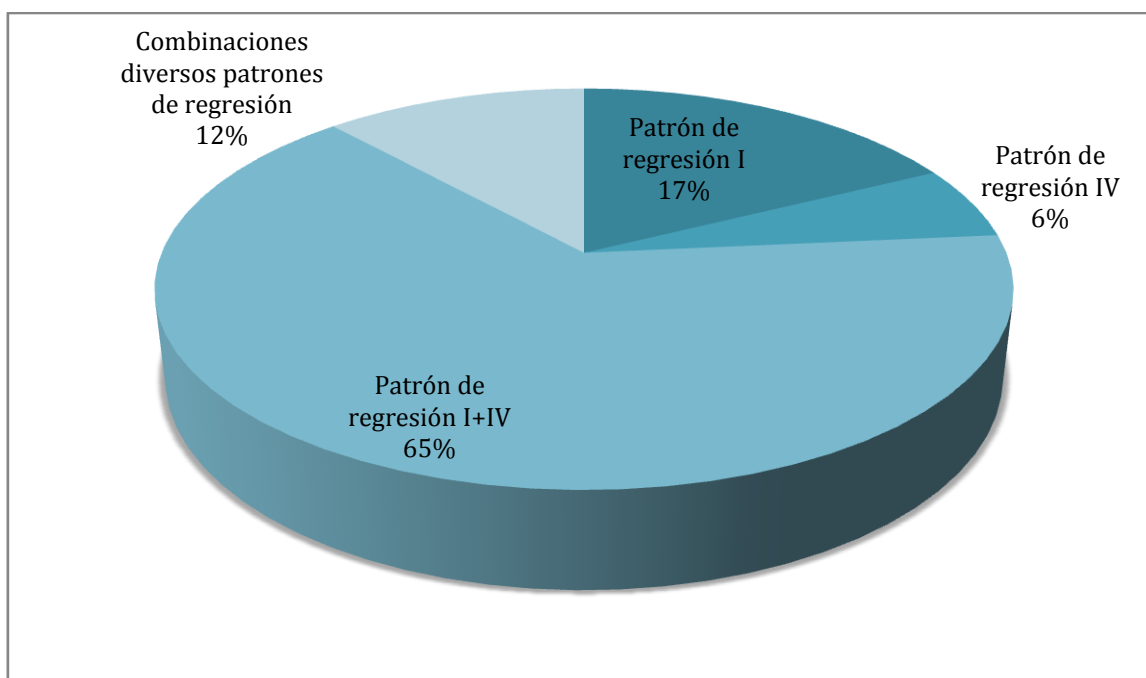


Gráfico 4.20. Relación entre tratamiento de consolidación con braquiterapia y patrones de regresión (en porcentaje).

#### 4.20.3 Relación entre patrón de regresión y tratamiento secundario

En cuanto al tratamiento secundario, la enucleación fue el modelo de tratamiento registrado. 24 casos de la serie fueron enucleados de forma secundaria.

#### 4.21 Pronóstico visual según el tratamiento recibido

Se obtuvieron mejores resultados y se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico visual cuando el tratamiento recibido fue

la termoterapia transpupilar ( $p=0,015$ ), la braquiterapia ( $p<0,001$ ) y la quimioterapia sistémica ( $p=0,004$ ).

## 4.22 Enucleación

### 4.22.1 Relación entre ojos enucleados de nuestra serie y tipo de retinoblastoma

|             |               |               | Tipo de RB |          |              | Total  |
|-------------|---------------|---------------|------------|----------|--------------|--------|
|             |               |               | Genética - | Genét. + | No resultad. |        |
| Enucleación | No            | Frecuencia    | 8          | 2        | 13           | 23     |
|             |               | % Enucleación | 34,8%      | 8,7%     | 56,5%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 18,2%      | 33,3%    | 26,5%        | 23,2%  |
|             | Sí            | Frecuencia    | 36         | 4        | 36           | 76     |
|             |               | % Enucleación | 47,4%      | 5,3%     | 47,4%        | 100,0% |
|             |               | % Tipo de RB  | 81,8%      | 66,7%    | 73,5%        | 76,8%  |
| Total       | Frecuencia    | 44            | 6          | 49       | 99           |        |
|             | % Enucleación | 44,4%         | 6,1%       | 49,5%    | 100,0%       |        |
|             | % Tipo de RB  | 100,0%        | 100,0%     | 100,0%   | 100,0%       |        |

Tabla 4.35. Enucleación en relación al grupo de retinoblastoma.

| Tipo de RB   | Total N | Enucleados | No enucleados |            |
|--------------|---------|------------|---------------|------------|
|              |         |            | N             | Porcentaje |
| Genética –   | 44      | 36         | 8             | 18,2%      |
| Genética +   | 6       | 4          | 2             | 33,3%      |
| No resultad. | 49      | 36         | 13            | 26,5%      |
| Total        | 99      | 76         | 23            | 23,2%      |

Tabla 4.36. Ojos no enucleados de la serie y relación al grupo de retinoblastoma.

Como se ha comentado con anterioridad, el 76,8% de los ojos de nuestra serie fueron enucleados y el 23,2% preservaron el globo ocular.

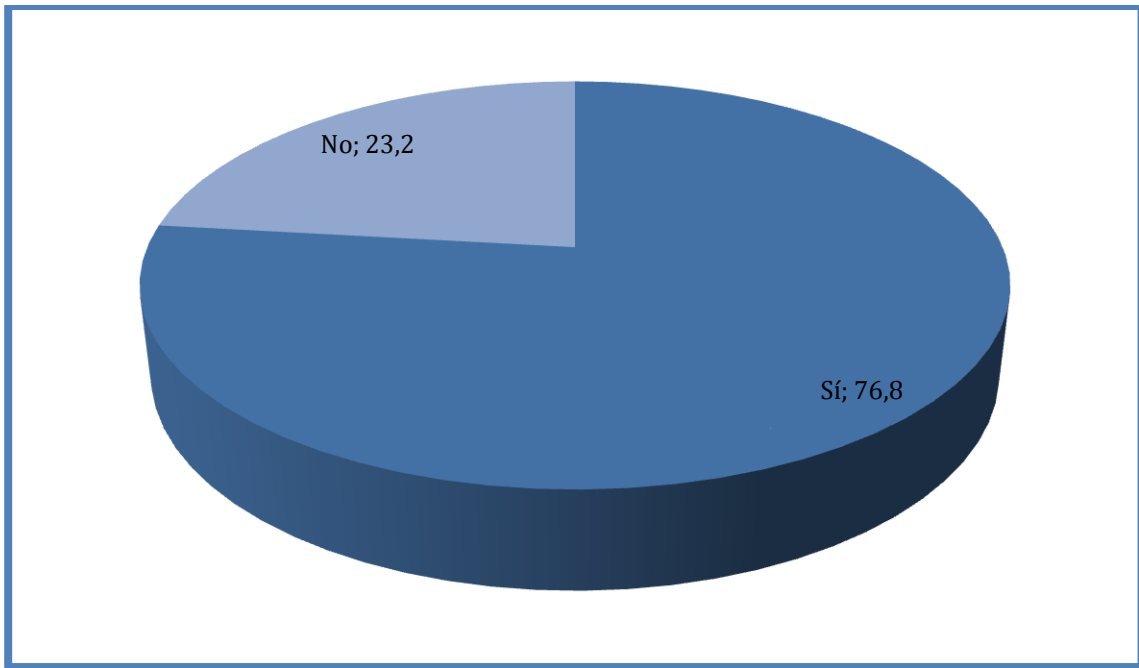


Gráfico 4.21. Porcentaje de ojos enucleados.

#### **4.22.2 Relación entre la edad al diagnóstico y la edad de enucleación**

Existió una relación estadísticamente significativa entre la edad de enucleación y la edad a la que se diagnosticó el retinoblastoma, con una  $p < 0,001$ .

Del análisis de estas variables hemos sacado una ecuación para calcular la edad de enucleación:

$$\text{Edad enucleación} = 9,5 + 0,838 \times \text{edad al diagnóstico}$$

De esta ecuación sacamos que para calcular la edad de enucleación de un paciente diagnosticado de retinoblastoma, ésta se estima sumando aproximadamente 9 meses de retardo a la edad de diagnóstico.

| Modelo                   | Coeficientes no estandarizados |            | Coeficientes estandarizados | t      | Sig. |
|--------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|--------|------|
|                          | B                              | Error Std. | Beta                        |        |      |
| (Constante)              | 9,487                          | 1,675      |                             | 5,662  | ,000 |
| Edad diagnóstico (meses) | ,838                           | ,058       | ,891                        | 14,516 | ,000 |

Tabla 4.37. Tabla de la que se obtiene la ecuación para el cálculo de la edad de enucleación.

#### 4.22.3 El análisis del periodo de seguimiento libre de enucleación según el tratamiento recibido

Los tratamientos con los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron principalmente la braquiterapia y la quimioterapia.

En relación a la braquiterapia, el 53,8% de los pacientes tratados con braquiterapia finalmente no fueron enucleados.

| Braquiterapia | Total N | Enucleados | No enucleados |            |
|---------------|---------|------------|---------------|------------|
|               |         |            | N             | Porcentaje |
| No            | 73      | 64         | 9             | 12,3%      |
| Sí            | 26      | 12         | 14            | 53,8%      |
| Total         | 99      | 76         | 23            | 23,2%      |

Tabla 4.38. Análisis de periodo de seguimiento libre de enucleación y tratamiento con braquiterapia.

La chi-cuadrado en este sentido demostró que existieron diferencias estadísticamente significativas, con una  $p < 0,001$ .



|                       | Chi-cuadrado | df | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 22,673       | 1  | ,000 |

Tabla 4.39. Análisis de periodo de seguimiento libre de enucleación y tratamiento con braquiterapia (chi-cuadrado y significación estadística).

En relación a la quimioterapia, el 37,3% de los pacientes tratados con este tratamiento no fueron enucleados.

| Qta   | Total N | Enucleados | No enucleados |            |
|-------|---------|------------|---------------|------------|
|       |         |            | N             | Porcentaje |
| No    | 40      | 39         | 1             | 2,5%       |
| Sí    | 59      | 37         | 22            | 37,3%      |
| Total | 99      | 76         | 23            | 23,2%      |

Tabla 4.40. Análisis de periodo de seguimiento libre de enucleación y tratamiento con quimioterapia.

La chi-cuadrado demostró que existieron diferencias estadísticamente significativas, con una  $p < 0,001$ .

|                       | Chi-cuadrado | df | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 35,707       | 1  | ,000 |

Tabla 4.41. Análisis de periodo de seguimiento libre de enucleación y tratamiento con quimioterapia (chi-cuadrado y significación estadística).

#### 4.22.4 Tiempo de supervivencia hasta enucleación

| Tipo de RB                                  | N                    | Media     | Desviación Std. | Mediana       | Mínimo       | Máximo    |
|---|----------------------|-----------|-----------------|---------------|--------------|-----------|
| <b>Tiempo diagnóstico -<br/>enucleación</b> | <b>Genética –</b>    | <b>33</b> | <b>4,88</b>     | <b>5,700</b>  | <b>4,00</b>  | <b>25</b> |
|   | <b>Genética +</b>    | <b>4</b>  | <b>16,25</b>    | <b>11,354</b> | <b>12,00</b> | <b>33</b> |
|   | <b>No resultados</b> | <b>20</b> | <b>4,75</b>     | <b>8,608</b>  | <b>2,50</b>  | <b>38</b> |
|   | <b>Total</b>         | <b>57</b> | <b>5,63</b>     | <b>7,699</b>  | <b>4,00</b>  | <b>38</b> |

Tabla 4.42. Tiempo entre diagnóstico y enucleación.

El tiempo medio entre el diagnóstico y la enucleación fue de 4,88 meses en el grupo de retinoblastomas unilaterales genética negativa, de 4,75 meses en el grupo de retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética y de 16,25 meses en el grupo de retinoblastomas genética positiva. El tiempo medio global entre los 3 grupos fue de 5,63 meses.

## IV. Resultados

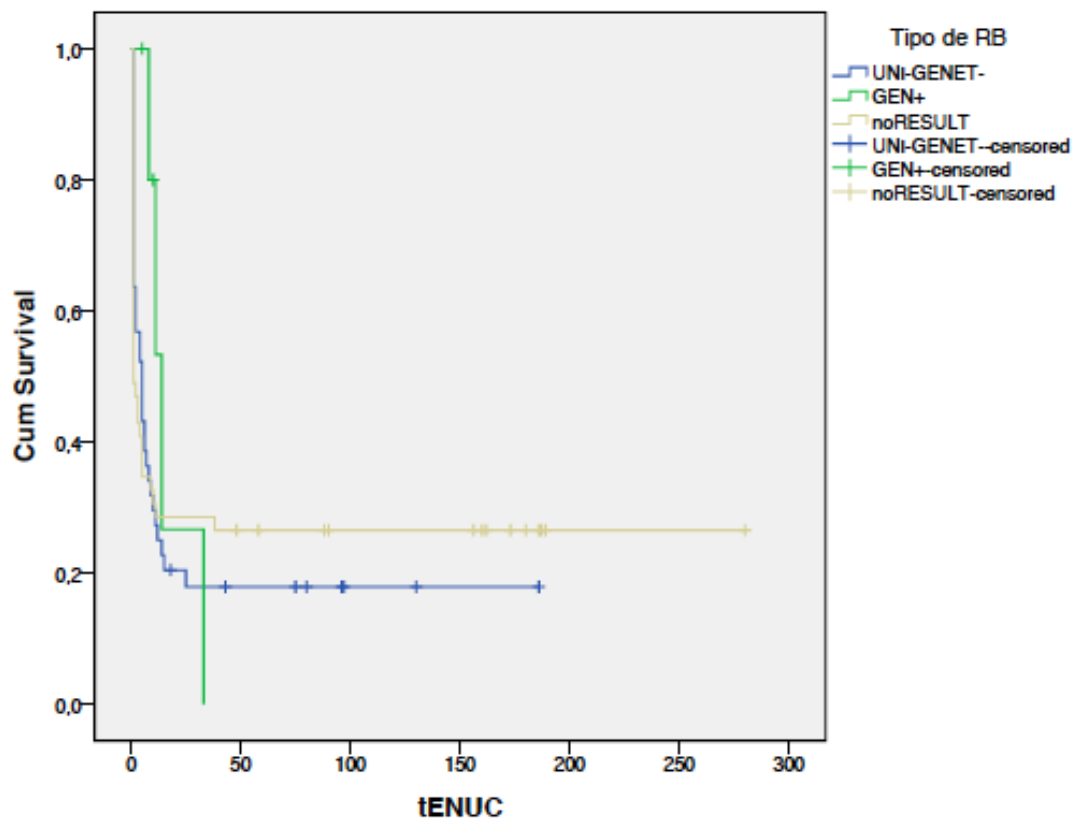
| Tipo de RB        | Tiempo | Estado  | Proporción acumulada-Superviv. en el Tiempo |            | N de Eventos Acumulativ. | N de Casos Restantes |    |
|-------------------|--------|---------|---|------------|--------------------------|----------------------|----|
|                   |        |         | Estimado                                    | Error Std. |                          |                      |    |
| <u>Genética -</u> | 1      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 1                    | 43 |
|                   | 2      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 2                    | 42 |
|                   | 3      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 3                    | 41 |
|                   | 4      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 4                    | 40 |
|                   | 5      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 5                    | 39 |
|                   | 6      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 6                    | 38 |
|                   | 7      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 7                    | 37 |
|                   | 8      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 8                    | 36 |
|                   | 9      | 1,000   | 1   | .          | .                        | 9                    | 35 |
|                   | 10     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 10                   | 34 |
|                   | 11     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 11                   | 33 |
|                   | 12     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 12                   | 32 |
|                   | 13     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 13                   | 31 |
|                   | 14     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 14                   | 30 |
|                   | 15     | 1,000   | 1   | .          | .                        | 15                   | 29 |
|                   | 16     | 1,000   | 1   | ,636       | ,073                     | 16                   | 28 |
|                   | 17     | 2,000   | 1   | .          | .                        | 17                   | 27 |
|                   | 18     | 2,000   | 1   | .          | .                        | 18                   | 26 |
|                   | 19     | 2,000   | 1   | ,568       | ,075                     | 19                   | 25 |
|                   | 20     | 4,000   | 1   | .          | .                        | 20                   | 24 |
|                   | 21     | 4,000   | 1   | ,523       | ,075                     | 21                   | 23 |
|                   | 22     | 5,000   | 1   | .          | .                        | 22                   | 22 |
|                   | 23     | 5,000   | 1   | .          | .                        | 23                   | 21 |
|                   | 24     | 5,000   | 1   | .          | .                        | 24                   | 20 |
|                   | 25     | 5,000   | 1   | ,432       | ,075                     | 25                   | 19 |
|                   | 26     | 6,000   | 1   | .          | .                        | 26                   | 18 |
|                   | 27     | 6,000   | 1   | ,386       | ,073                     | 27                   | 17 |
|                   | 28     | 7,000   | 1   | ,364       | ,073                     | 28                   | 16 |
|                   | 29     | 8,000   | 1   | ,341       | ,071                     | 29                   | 15 |
|                   | 30     | 9,000   | 1   | ,318       | ,070                     | 30                   | 14 |
|                   | 31     | 10,000  | 1   | ,295       | ,069                     | 31                   | 13 |
|                   | 32     | 11,000  | 1   | ,273       | ,067                     | 32                   | 12 |
|                   | 33     | 12,000  | 1   | ,250       | ,065                     | 33                   | 11 |
|                   | 34     | 14,000  | 1   | ,227       | ,063                     | 34                   | 10 |
|                   | 35     | 15,000  | 1   | ,205       | ,061                     | 35                   | 9  |
|                   | 36     | 18,000  | 0   | .          | .                        | 35                   | 8  |
|                   | 37     | 25,000  | 1   | ,179       | ,058                     | 36                   | 7  |
|                   | 38     | 43,000  | 0   | .          | .                        | 36                   | 6  |
|                   | 39     | 75,000  | 0   | .          | .                        | 36                   | 5  |
|                   | 40     | 80,000  | 0   | .          | .                        | 36                   | 4  |
|                   | 41     | 96,000  | 0   | .          | .                        | 36                   | 3  |
|                   | 42     | 97,000  | 0   | .          | .                        | 36                   | 2  |
|                   | 43     | 130,000 | 0   | .          | .                        | 36                   | 1  |
|                   | 44     | 186,000 | 0   | .          | .                        | 36                   | 0  |
| <u>Genét +</u>    | 1      | 5,000   | 0   | .          | .                        | 0                    | 5  |
|                   | 2      | 8,000   | 1   | ,800       | ,179                     | 1                    | 4  |
| Tipo de RB        | Tiempo | Estado  | Proporción acumulada-Superviv. en el Tiempo |            | N de Eventos Acumulativ. | N de Casos Restantes |    |
|                   |        |         | Estimado                                    | Error Std. |                          |                      |    |

# IV. Resultados

|                 |    |               |          |             |             |    |    |
|-----------------|----|---------------|----------|-------------|-------------|----|----|
| <u>NoRESULT</u> | 3  | 10,000        | 0        | .           | .           | 1  | 3  |
|                 | 4  | 11,000        | 1        | ,533        | ,248        | 2  | 2  |
|                 | 5  | <b>14,000</b> | <b>1</b> | <b>,267</b> | <b>,226</b> | 3  | 1  |
|                 | 6  | 33,000        | 1        | ,000        | ,000        | 4  | 0  |
|                 | 1  |               |          |             |             |    |    |
|                 | 2  | 1,000         | 1        | .           | .           | 1  | 48 |
|                 | 3  | 1,000         | 1        | .           | .           | 2  | 47 |
|                 | 4  | 1,000         | 1        | .           | .           | 3  | 46 |
|                 | 5  | 1,000         | 1        | .           | .           | 4  | 45 |
|                 | 6  | 1,000         | 1        | .           | .           | 5  | 44 |
|                 | 7  | 1,000         | 1        | .           | .           | 6  | 43 |
|                 | 8  | 1,000         | 1        | .           | .           | 7  | 42 |
|                 | 9  | 1,000         | 1        | .           | .           | 8  | 41 |
|                 | 10 | 1,000         | 1        | .           | .           | 9  | 40 |
|                 | 11 | 1,000         | 1        | .           | .           | 10 | 39 |
|                 | 12 | 1,000         | 1        | .           | .           | 11 | 38 |
|                 | 13 | 1,000         | 1        | .           | .           | 12 | 37 |
|                 | 14 | 1,000         | 1        | .           | .           | 13 | 36 |
|                 | 15 | 1,000         | 1        | .           | .           | 14 | 35 |
|                 | 16 | 1,000         | 1        | .           | .           | 15 | 34 |
|                 | 17 | 1,000         | 1        | .           | .           | 16 | 33 |
|                 | 18 | 1,000         | 1        | .           | .           | 17 | 32 |
|                 | 19 | 1,000         | 1        | .           | .           | 18 | 31 |
|                 | 20 | 1,000         | 1        | .           | .           | 19 | 30 |
|                 | 21 | 1,000         | 1        | .           | .           | 20 | 29 |
|                 | 22 | 1,000         | 1        | .           | .           | 21 | 28 |
|                 | 23 | 1,000         | 1        | .           | .           | 22 | 27 |
|                 | 24 | 1,000         | 1        | .           | .           | 23 | 26 |
|                 | 25 | 1,000         | 1        | .           | .           | 24 | 25 |
|                 | 26 | 1,000         | 1        | ,490        | ,071        | 25 | 24 |
|                 | 27 | 2,000         | 1        | ,469        | ,071        | 26 | 23 |
|                 | 28 | 3,000         | 1        | .           | .           | 27 | 22 |
|                 | 29 | 3,000         | 1        | ,429        | ,071        | 28 | 21 |
|                 | 30 | 4,000         | 1        | ,408        | ,070        | 29 | 20 |
|                 | 31 | 5,000         | 1        | .           | .           | 30 | 19 |
|                 | 32 | 5,000         | 1        | .           | .           | 31 | 18 |
|                 | 33 | 5,000         | 1        | ,347        | ,068        | 32 | 17 |
|                 | 34 | 9,000         | 1        | ,327        | ,067        | 33 | 16 |
|                 | 35 | 10,000        | 1        | ,306        | ,066        | 34 | 15 |
|                 | 36 | <b>11,000</b> | <b>1</b> | <b>,286</b> | <b>,065</b> | 35 | 14 |
|                 | 37 | 38,000        | 1        | ,265        | ,063        | 36 | 13 |
|                 | 38 | 48,000        | 0        | .           | .           | 36 | 12 |
|                 | 39 | 58,000        | 0        | .           | .           | 36 | 11 |
|                 | 40 | 88,000        | 0        | .           | .           | 36 | 10 |
|                 | 41 | 90,000        | 0        | .           | .           | 36 | 9  |
|                 | 42 | 156,000       | 0        | .           | .           | 36 | 8  |
|                 |    | 160,000       | 0        | .           | .           | 36 | 7  |

Tabla 4.43. Tiempo de supervivencia hasta enucleación.

La tabla de supervivencia pone de manifiesto que el 70,5% de los retinoblastomas unilaterales genética negativa de nuestra serie a los 10 meses del diagnóstico habían sido enucleados, el 71,4% de los retinoblastomas unilaterales sin genética a los 11 meses y el 73,3% de los retinoblastomas unilaterales genética positiva a los 14 meses.



-Cum Survival=supervivencia acumulada

-tENUC=tiempo enucleación

-UNI-GENET- censored= retinoblastomas unilaterales genética negativa no enucleados

-GEN+ censored= retinoblastomas unilaterales genética positiva no enucleados

-noRESULT censored= retinoblastomas unilaterales sin resultados genéticos no enucleados

Gráfico 4.22. Tiempo de supervivencia hasta enucleación.

Asimismo, la gráfica de kaplan-meier muestra el tiempo hasta la enucleación.

### 4.22.5 Medias y medianas para tiempo de supervivencia

| Tipo de RB   | Media <sup>a</sup> |            |                            |         | Mediana    |            |         |
|--------------|--------------------|------------|----------------------------|---------|------------|------------|---------|
|              | Estimación         | Error Std. | Intervalo de confianza 95% |         | Estimación | Error Std. | 95% ... |
|              |                    |            | Mínimo                     | Máximo  |            |            | Mínimo  |
| Genética –   | 37,293             | 10,571     | 16,573                     | 58,013  | 5,000      | 1,643      | 1,780   |
| Genética +   | 17,067             | 5,698      | 5,898                      | 28,235  | 14,000     | 2,540      | 9,022   |
| No resultad. | 76,735             | 17,467     | 42,499                     | 110,971 | 1,000      | .          | .       |
| Total        | 66,211             | 11,712     | 43,256                     | 89,166  | 4,000      | 1,244      | 1,562   |

| Tipo de RB   | Mediana |
|--------------|---------|
|              | 95% ... |
|              | Máximo  |
| Genética –   | 8,220   |
| Genética +   | 18,978  |
| No resultad. | .       |
| Total        | .       |

Tabla 4.44. Medias y medianas para tiempo de supervivencia.

El tiempo mediano hasta la enucleación de los ojos de nuestra serie fue de 4 meses, es decir, a los 4 meses del diagnóstico, el 50% de los niños ya estaban enucleados.

#### 4.22.6 Relación entre tiempo entre diagnóstico y enucleación

|   |      |
|---|------|
|   | Sig. |
| Tiempo entre Diagnóstico y Enucleación entre Grupos | ,014 |

Tabla 4.45. Relación entre tiempo entre diagnóstico y enucleación.

Se detectó una relación estadísticamente significativa en relación al tiempo entre el diagnóstico y la enucleación entre los diferentes grupos, con una  $p=0,014$ .

| Comparación múltiple                   | (A) Tipo de RB | (B) Tipo de RB | Diferencia media (A-B) | Error Std. | Sig.  |
|--|----------------|----------------|------------------------|------------|-------|
| Tiempo entre Diagnóstico y Enucleación | Genética -     | Genética +     | -11,371 <sup>*</sup>   | 3,835      | ,014  |
|  |                | No resultados  | ,129                   | 2,053      | 1,000 |
|  | Genética +     | Genética -     | 11,371 <sup>*</sup>    | 3,835      | ,014  |
|  |                | No resultados  | 11,500 <sup>*</sup>    | 3,968      | ,016  |
|  | No resultad    | Genética -     | -,129                  | 2,053      | 1,000 |
|  |                | Genética +     | -11,500 <sup>*</sup>   | 3,968      | ,016  |

Tabla 4.46. Significación estadística en relación al tiempo entre diagnóstico y enucleación entre los diferentes grupos.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo entre diagnóstico y enucleación entre los retinoblastomas unilaterales genética negativa y los genética positiva, con una  $p=0,014$ , así como entre los retinoblastomas unilaterales sin resultado genético y los genética positiva, con una  $p=0,016$ .

#### 4.22.7 Relación entre ojos enucleados de forma primaria y secundaria

52 ojos de los 99 de la serie fueron enucleados de forma primaria, mientras que 24 ojos fueron enucleados de forma secundaria.

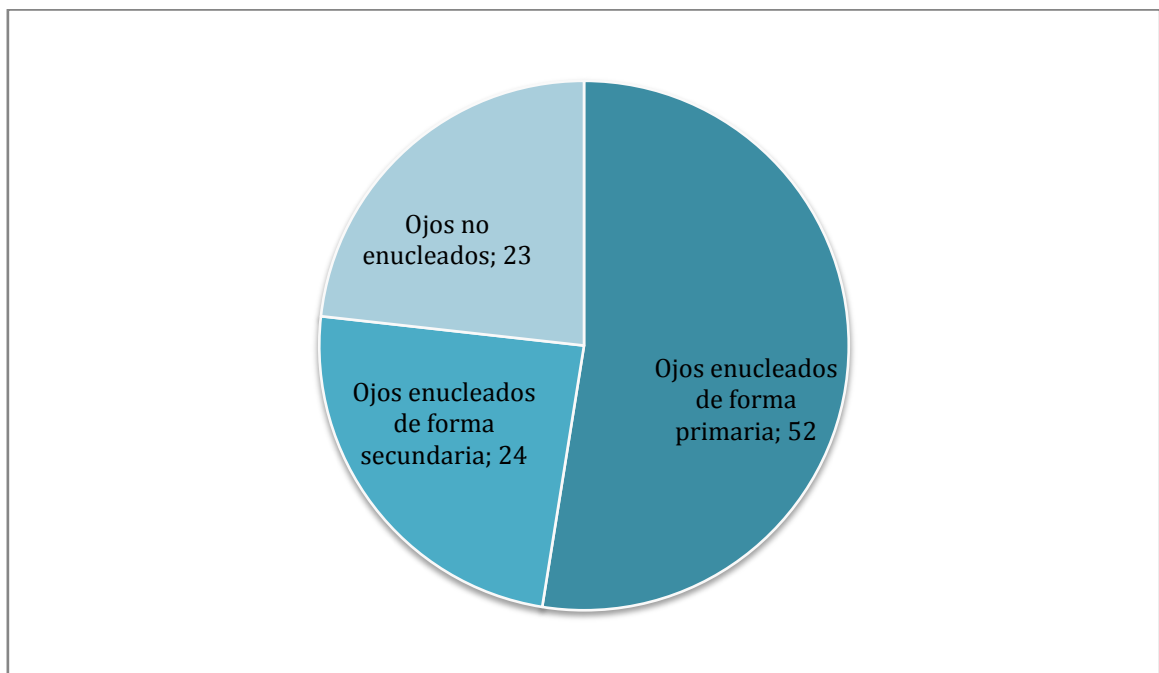


Gráfico 4.23. Relación entre ojos enucleados de forma primaria y secundaria (en frecuencia).



#### 4.22.8 Relación entre tratamiento primario y enucleación

El 52,5% de los pacientes fueron enucleados de forma primaria. De éstos el 18,2% fueron tratados mediante quimioterapia más enucleación de forma primaria y el 34,3% fueron manejados mediante enucleación de forma aislada.

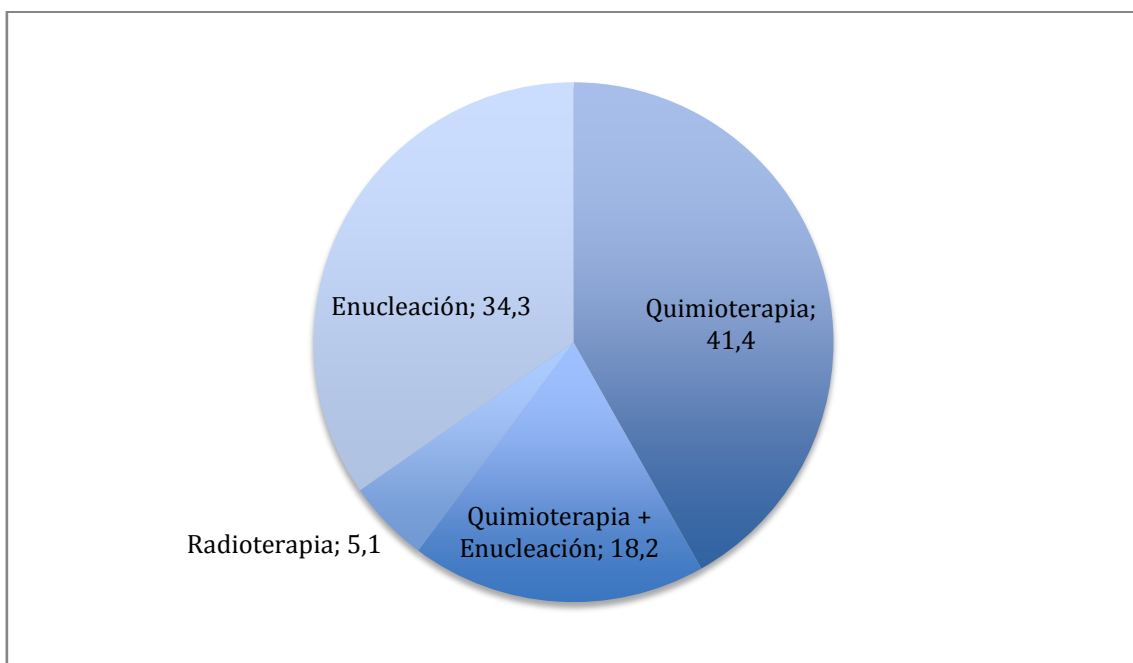


Gráfico 4.24. Relación entre tratamiento primario y enucleación (en porcentaje).

#### 4.22.9 Relación entre momento de enucleación y tipo de retinoblastoma

El 52,5% de los casos fueron enucleados de forma primaria, de éstos el 0% eran retinoblastomas unilaterales genética positiva.

Por el contrario, el 24,2% de los casos fueron enucleados de forma secundaria, siendo el 16,7% de estos pacientes retinoblastomas unilaterales genética positivos. De éstos, es decir, de los retinoblastomas unilaterales genética positiva, el 66,7% fueron enucleados, todos ellos de forma secundaria y el 33,3% no fueron enucleados.

|             |              |              | Tipo de RB |            |              | Total |
|-------------|--------------|--------------|------------|------------|--------------|-------|
|             |              |              | Genética - | Genética + | No resultad. |       |
| ENUCLEACIÓN | Secundaria   | Frecuencia   | 12         | 4          | 8            | 24    |
|             |              | % Tipo de RB | 27,3%      | 66,7%      | 16,4%        | 24,2% |
|             | Primaria     | Frecuencia   | 24         | 0          | 28           | 52    |
|             |              | % Tipo de RB | 54,5%      | 0,0%       | 57,1%        | 52,5% |
|             | No enucleado | Frecuencia   | 8          | 2          | 13           | 23    |
|             |              | % Tipo de RB | 18,2%      | 33,3%      | 26,5%        | 23,2% |
| Total       | Frecuencia   | 44           | 6          | 49         | 99           |       |
|             | % Tipo de RB | 100,0%       | 100,0%     | 100,0%     | 100,0%       |       |

Tabla 4.47. Relación entre enucleación y tipo de retinoblastoma.

#### 4.22.10 Relación entre periodo de enucleación y tipo de retinoblastoma

|                        |                          |                          | Tipo de RB |            |              |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------|--------------|
|                        |                          |                          | Genética - | Genética + | No resultad. |
| Grupo Según Eucleación | No ENUC                  | Frecuencia               | 8          | 2          | 13           |
|                        |                          | % Grupo Según Eucleación | 34,8%      | 8,7%       | 56,5%        |
|                        |                          | % Tipo de RB             | 19,5%      | 33,3%      | 39,4%        |
|                        | ENUC <=3m Dco            | Frecuencia               | 16         | 0          | 12           |
|                        |                          | % Grupo Según Eucleación | 57,1%      | 0,0%       | 42,9%        |
|                        |                          | % Tipo de RB             | 39,0%      | 0,0%       | 36,4%        |
|                        | ENUC >3m Dco             | Frecuencia               | 17         | 4          | 8            |
|                        |                          | % Grupo Según Eucleación | 58,6%      | 13,8%      | 27,6%        |
|                        |                          | % Tipo de RB             | 41,5%      | 66,7%      | 24,2%        |
| Total                  | Frecuencia               | 41                       | 6          | 33         |              |
|                        | % Grupo Según Eucleación | 51,2%                    | 7,5%       | 41,2%      |              |
|                        |                          | 100,0%                   | 100,0%     | 100,0%     |              |

Tabla 4.48. Relación entre enucleación y tipo de retinoblastoma.

De los pacientes de los que se pudieron obtener datos a este respecto, el 0% de los retinoblastomas genética positiva fueron enucleados antes de los 3 meses del diagnóstico (Dco), en comparación con los retinoblastomas genética negativa y con los retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética, que representaron el 57,1% y el 42,9% de este grupo respectivamente.

En cuanto a los ojos enucleados más allá de los 3 meses del diagnóstico, los retinoblastomas genética positiva representaron el 13,8%, los retinoblastomas genética negativa representaron el 58,6% y los retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética representaron el 27,6%.

#### 4.22.11 Relación entre estadiaje al diagnóstico y enucleación

Tras el estudio de la relación entre el estadiaje al diagnóstico y el riesgo de enucleación, se detectó que el 63,6% de los pacientes en estadio B al diagnóstico y el 75,0% de los pacientes con estadio C al diagnóstico preservaron el globo ocular. Sin embargo, el 70,4% de los pacientes con estadio D fueron enucleados. Este porcentaje ascendía al 95,5% en los pacientes con estadio E.

|  |                   |                   | Enucleación |        | Total  |
|--|-------------------|-------------------|-------------|--------|--------|
|  |                   |                   | N           | Sí     |        |
| Estadificación<br><br>CIRB<br><br>Ojo Afecto | B                 | Frecuencia        | 7           | 4      | 11     |
|  |                   | % CIRB Ojo Afecto | 63,6%       | 36,4%  | 100,0% |
|  |                   | % Enucleación     | 30,4%       | 5,6%   | 11,6%  |
|  | C                 | Frecuencia        | 6           | 2      | 8      |
|  |                   | % CIRB Ojo Afecto | 75,0%       | 25,0%  | 100,0% |
|  |                   | % Enucleación     | 26,1%       | 2,8%   | 8,4%   |
|  | D                 | Frecuencia        | 8           | 19     | 27     |
|  |                   | % CIRB Ojo Afecto | 29,6%       | 70,4%  | 100,0% |
|  |                   | % Enucleación     | 34,8%       | 26,4%  | 28,4%  |
|  | E                 | Frecuencia        | 2           | 47     | 49     |
|  |                   | % CIRB Ojo Afecto | 4,1%        | 95,9%  | 100,0% |
|  |                   | % Enucleación     | 8,7%        | 65,3%  | 51,6%  |
| Total  | Frecuencia        | 23                | 72          | 95     |        |
|  | % CIRB Ojo Afecto | 24,2%             | 75,8%       | 100,0% |        |
|  | % Enucleación     | 100,0%            | 100,0%      | 100,0% |        |

Tabla 4.49. Relación entre el estadiaje al diagnóstico y la enucleación.

|                      | Valor               | df | Sig. |
|----------------------|---------------------|----|------|
| Chi-Cuadrado Pearson | 31,817 <sup>a</sup> | 3  | ,000 |

Tabla 4.50. Significación estadística de la relación entre el estadiaje al diagnóstico y la enucleación. Test Chi-Cuadrado.

La relación entre el estadiaje al diagnóstico y la enucleación mostró una diferencia estadísticamente significativa, con una  $p < 0,001$ .

## 4.23 Enucleación y exploraciones bajo anestesia general

### 4.23.1 Relación entre enucleación y exploraciones bajo anestesia general

Se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes no enucleados y el grupo de pacientes enucleados antes de los 3 meses del diagnóstico, con una  $p = 0,033$ , en cuanto al número de exploraciones bajo anestesia general.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de exploraciones bajo anestesia general, entre el grupo de pacientes no enucleados y el grupo de los enucleados más allá de los 3 meses del diagnóstico, con una  $p = 0,183$  y entre los pacientes enucleados antes y después de los 3 meses del diagnóstico, con una  $p = 1,00$ .

| Grupo según enucleación  | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo | N  |
|--------------------------|-------|-----------------|---------|--------|--------|----|
| No ENUC                  | 14,81 | 7,474           | 17,00   | 0      | 21     | 21 |
| ENUC $\leq 3\text{mDco}$ | 8,93  | 8,087           | 8,00    | 0      | 21     | 28 |
| ENUC $> 3\text{mDco}$    | 10,55 | 7,790           | 9,00    | 0      | 21     | 29 |
| Total                    | 11,12 | 8,068           | 12,00   | 0      | 21     | 78 |

Tabla 4.51. Relación entre enucleación y exploraciones bajo anestesia general. El método empleado para esta relación ha sido el análisis de la varianza con 1 factor.

En el gráfico que aparece a continuación se indica que el número de exploraciones bajo anestesia general en los pacientes enucleados está muy disperso, mientras que en los no enucleados aparece menos disperso.

Las mediciones de las exploraciones realizadas bajo anestesia general se muestran más bajas en los pacientes enucleados que en los no enucleados.

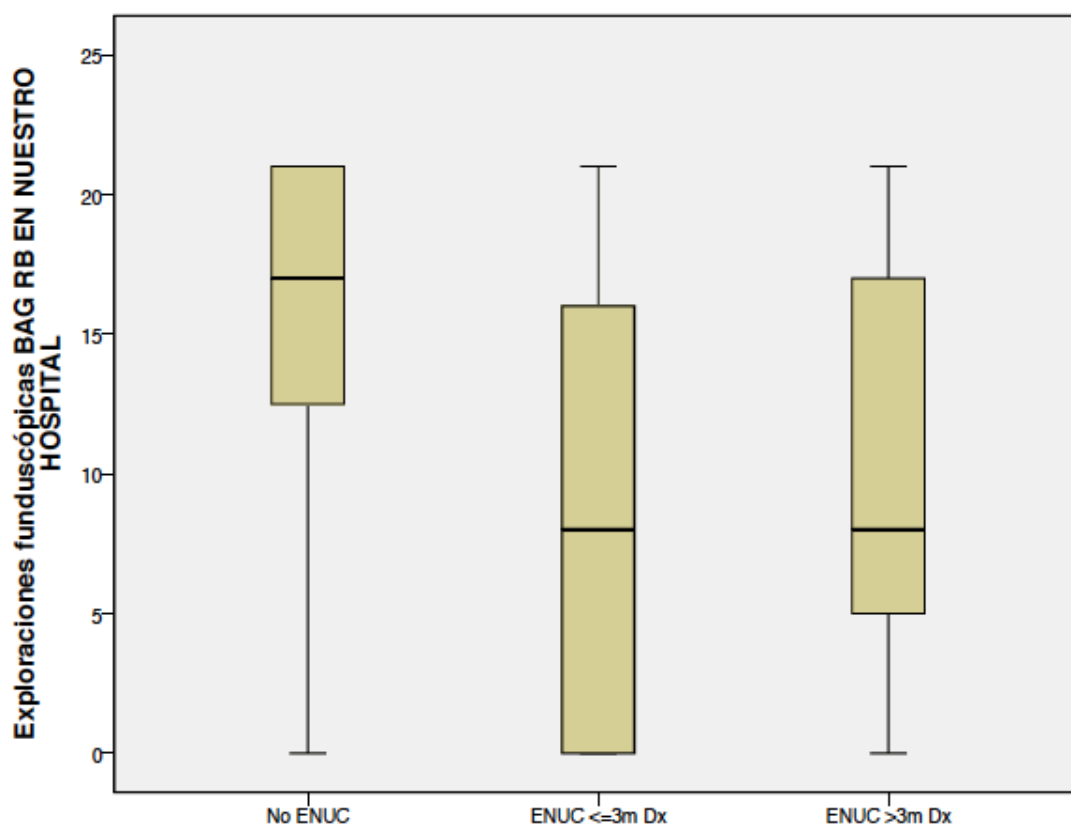


Gráfico 4.25. Relación entre enucleación y exploraciones fundoscópicas bajo anestesia general.

#### 4.23.2 Relación entre los pacientes enucleados de forma primaria y el número de exploraciones bajo anestesia general

El 76,8% de los pacientes de nuestra serie fueron enucleados y el 52,5% del total de pacientes fueron enucleados de forma primaria.

| ENUCLEACIÓN PRIMARIA | Media | Desviación Std. | Mediana | Mínimo | Máximo |
|----------------------|-------|-----------------|---------|--------|--------|
| NO                   | 14,20 | 7,474           | 16,00   | 0      | 21     |
| SÍ                   | 7,19  | 7,518           | 6,00    | 0      | 21     |
| Total                | 10,08 | 8,227           | 10,00   | 0      | 21     |

Tabla 4.52. Relación entre los pacientes enucleados de forma primaria y el número de exploraciones bajo anestesia general.

El número medio de exploraciones bajo anestesia general en los pacientes no enucleados de forma primaria, fue de 14,20, con una desviación estándar de 7,47, mientras que el número medio de exploraciones bajo anestesia general en los pacientes enucleados de forma primaria fue de 7,19, con una desviación estándar de 7,52. En esta relación se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de  $p < 0,001$ .

| EXPLORACIONES BAG                | Test de Levene para igualdad de varianzas |      | Test-t para igualdad de medias |        |                 |                  |                       |
|----------------------------------|---|------|--------------------------------|--------|-----------------|------------------|-----------------------|
|                                  | F   | Sig. | t                              | df     | Sig. (2-tailed) | Diferencia media | Diferencia Error Std. |
| Igualdad de varianzas asumida    | ,041                                      | ,840 | 4,530                          | 95     | ,000            | 7,007            | 1,547                 |
| Igualdad de varianzas no asumida |   |      | 4,534                          | 84,408 | ,000            | 7,007            | 1,545                 |

Tabla 4.53. Significación estadística de la relación entre los pacientes enucleados de forma primaria y el número de exploraciones bajo anestesia general.



## **V. DISCUSIÓN**

El Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital Universitario La Paz es Centro de referencia nacional para el tratamiento del retinoblastoma. Esta es la razón por la cual recibe pacientes derivados de otros centros, procedentes de toda la geografía española, incluso del extranjero.

El análisis de nuestra serie reveló que el lugar de procedencia más frecuente, en un 26,3% de los casos, fue la Comunidad de Madrid. La causa probablemente se halle en que nuestro centro se encuentra en esta comunidad y que ésta es la más poblada de España.

La segunda y tercera comunidad autónoma de origen en frecuencia, fueron Andalucía en un 14,1% y Castilla La Mancha en un 9,1%. El resto de comunidades españolas presentaron un porcentaje de entre un 2% al 6,1%.

Cataluña, que es la segunda comunidad autónoma española en número de habitantes, representó únicamente el 2% de los casos seguidos en nuestro centro. El fundamento de este hecho puede estar en que Cataluña, al igual que la Comunidad de Madrid, cuenta con centros terciarios para el manejo de niños diagnosticados de retinoblastoma.

Respecto a los niños seguidos en nuestro centro procedentes de países extranjeros, éstos representaron el 1% de total de la serie. En nuestro caso hubo 1 niño procedente de Pakistán que fue diagnosticado de retinoblastoma unilateral.

Aunque lo que está publicado en los estudios sobre retinoblastoma es que en alrededor del 25-30% de los casos la presentación es bilateral, en nuestra serie únicamente fueron seleccionados niños con retinoblastoma unilateral<sup>22</sup>. Es decir, el 100% de los casos de nuestra serie fueron retinoblastomas unilaterales.

Está descrito que el 60% de los retinoblastomas son no hereditarios, siendo el 100% de éstos unilaterales. El 40% de los retinoblastomas son hereditarios. De los retinoblastomas hereditarios, el 30% son unilaterales, sin embargo el 60% de los mismos son bilaterales y hasta en un 10% que no manifiestan tumor<sup>70</sup>.

En nuestra serie, el 44,4% correspondieron a retinoblastomas unilaterales genética negativa, el 6,1% a retinoblastomas unilaterales genética positiva y el 49,5% a retinoblastomas unilaterales con resultados de genética pendientes.

Como está reflejado en la literatura, el retinoblastoma es un tumor que no presenta predilección por alguno de los ojos. De los 99 ojos de nuestra serie, el 52,5% de los pacientes padecieron la enfermedad en el ojo derecho y el 47,5% en el ojo izquierdo<sup>23</sup>.

El análisis de la edad de nuestra serie mostró una edad media en el momento del diagnóstico de 22,58 meses. Este dato es equiparable a los datos de edad de otros estudios publicados, en los cuales la edad media al diagnóstico en los niños que padecen tumores unilaterales es de 24 meses<sup>12,15</sup>.

El análisis de la distribución por sexo manifestó que el 57,6% de los casos correspondió a pacientes de sexo femenino y el 42,4% a pacientes de sexo masculino. Estos datos muestran una similitud con la literatura en cierta medida, en la cual sale reflejado que el retinoblastoma no presenta preferencia alguna por sexo o raza<sup>21</sup>.

Como se comentó en la introducción, las dos formas de presentación clínica más frecuentes del retinoblastoma son la leucocoria y el estrabismo<sup>94</sup>.

En nuestra serie, el primer signo clínico en frecuencia asociado al diagnóstico del retinoblastoma fue la detección de leucocoria. Ésta mostró una frecuencia de 53 casos sobre 99, con un porcentaje del 60,2%.

El signo más común de presentación que debe orientar al médico hacia la sospecha de retinoblastoma es la leucocoria de nueva aparición. La existencia de leucocoria está asociada con un mal pronóstico para la salvación del globo ocular, debido a que éste es un signo de presentación de estadios avanzados<sup>12</sup>.

El segundo signo clínico en frecuencia fue la aparición de estrabismo, con una frecuencia de 18 entre todos nuestros casos y un porcentaje del 20,5%. El estrabismo, aparece cuando el tumor compromete la mácula y como resultado surge la disminución de la agudeza visual<sup>94</sup>.

Por otro lado, existen otros signos y síntomas de presentación menos frecuente que están asociados con un estadiaje de la enfermedad avanzado y con un mal pronóstico visual y de la preservación del globo ocular.

La asociación que mostró más frecuencia fue la leucocoria asociada con estrabismo, representando el 6,8% de los casos. El 11,2% de nuestros pacientes manifestaron combinación de varios signos clínicos en el momento del diagnóstico, entre los que se encontraban la presencia de leucocoria, estrabismo, la pérdida de agudeza visual o el dolor.

Los pacientes que al diagnóstico presentaron leucocoria o estrabismo, tuvieron una edad media al diagnóstico menor que los pacientes en los que no aparecieron estos signos, a pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,163$  y  $p=0,303$  respectivamente).

A pesar de que la leucocoria y el estrabismo fueron los signos clínicos más frecuentes en la presentación del retinoblastoma, estando asociados con un mal pronóstico visual debido a que son signos de presentación típicos de estadios avanzados, en nuestro trabajo el test de la chi-cuadrado demostró

que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la estadificación al diagnóstico y las distintas formas de presentación de la enfermedad ( $p=0,420$ ). Sin embargo, la leucocoria (60,2%) y el estrabismo (20,5%) fueron los signos clínicos más frecuentes de presentación de la enfermedad, lo cual lo hace comparable a otras series internacionales y además, en más del 75% de los casos los estadios fueron D y E en el momento del diagnóstico<sup>94</sup>.

Un modo de valorar la funcionalidad del ojo es mediante la estimación de la capacidad visual. Como se ha comentado previamente, la cuantificación de la agudeza visual de estos pacientes es muy difícil dada la corta edad de los pacientes.

En cuanto a la AV en la primera visita del ojo afecto, de los pacientes de los que se pudieron obtener datos, ésta fue de fijación y seguimiento de objetos en el 30% de los ojos, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 27% de los casos, de ausencia de fijación y seguimiento de objetos en el 30% de los ojos y en el 13% de los casos los niños no colaboraron para la valoración de la AV.

La AV en la primera visita en el ojo no afecto, fue de fijación y seguimiento de objetos en el 87% de los ojos, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 2% de los casos y en el 11% de los casos los pacientes no colaboraron para la estimación de la misma.

De los pacientes de los que se pudieron obtener los datos de AV en la última visita, la AV en el ojo afecto fue de fijación y seguimiento de objetos en el 20% de los pacientes, de fijación pero no seguimiento de objetos en el 1% y el resto, correspondieron a ojos enucleados. Por el contrario, en los ojos no afectados, la AV en la última visita fue de fijación y seguimiento de objetos en casi la totalidad de los pacientes (99%).

Los datos obtenidos respecto a la agudeza visual final, reflejan el alto porcentaje de enucleados (76,8%), consecuencia del avanzado estadiaje de los

ojos afectados de retinoblastoma de nuestra serie. Por el contrario, al tratarse de retinoblastomas unilaterales en el 100% de los casos, la agudeza visual del ojo afecto fue de al menos fijación y seguimiento de objetos en casi la totalidad de los pacientes.

La estadificación llevada a cabo fue realizada en base a la “Clasificación internacional del retinoblastoma”<sup>11,100</sup>.

La estadificación hallada al diagnóstico fue la siguiente: el 11,2% de los ojos de nuestra serie presentaron un estadio B, el 8,2% un estadio C, el 27,6% un estadio D y el 50% de los casos presentaron un estadio E. Es decir, el 50% de los casos se encontraban en estadio E, lo cual reflejó un estadio al diagnóstico muy avanzado y un pronóstico muy desfavorable desde un principio<sup>99</sup>.

El paciente afecto de retinoblastoma unilateral con mutación germinal desarrolla un crecimiento masivo que lleva a un estadiaje terminal, antes que los pacientes afectados de retinoblastoma unilateral sin mutación germinal<sup>99</sup>. Sin embargo, en nuestro caso, los pacientes con retinoblastoma unilateral genética positiva tuvieron una edad media de diagnóstico de 11,67 meses, mucho menor que en los pacientes sin genética positiva de la serie, lo cual pudo ser la causa de que el estadiaje al diagnóstico no fuera más avanzado.

El análisis de la relación entre la edad media al diagnóstico y la estadificación reveló que cuanto mayor fue la edad al diagnóstico peor fue la estadificación. Se ha demostrado que cuanto más tardío es el diagnóstico, peor estadificación presenta al diagnóstico, existiendo más posibilidades de extensión del tumor al nervio óptico, a la órbita o incluso, dando lugar a metástasis<sup>29</sup>.

El retinoblastoma se presenta en dos formas genéticamente diferentes, hereditario y no hereditario. Los pacientes con retinoblastoma no hereditario se caracterizan por tener tumores unilaterales, unifocales. Por el contrario, los que padecen la forma hereditaria tienen la capacidad de desarrollar múltiples

tumores bilaterales<sup>78</sup>. Existen casos en los cuales cuando existe un retinoblastoma con grado avanzado es imposible valorar la multifocalidad del ojo<sup>254</sup>.

En nuestra serie, el 88,7% de los casos fueron retinoblastomas unifocales y el 11,3% retinoblastomas multifocales, siendo el 100% de los casos retinoblastomas unilaterales.

En cuanto a la diferenciación de comportamiento y desenlace final del globo ocular en función del resultado genético hemos observado, que aunque no es posible compararlos estadísticamente, los casos genética positivos de nuestra serie no se distinguen en la evolución del comportamiento de los genética negativos.

En los últimos 20 años el análisis genético de los pacientes afectos de retinoblastoma ha sufrido un progreso significativo. Hace poco más de dos décadas el estudio genético de un paciente con retinoblastoma consistía en la realización de un cariotipo. La aportación del cariotipo al estudio y conocimiento del retinoblastoma que padecía un paciente en concreto se caracterizaba por ser muy limitado. En la actualidad se aplican diversas técnicas de biología molecular para la identificación de las alteraciones que puede presentar el gen RB.

La sensibilidad del estudio genético para el retinoblastoma se encuentra en torno al 70-80%. La importancia de poder hallar la mutación se encuentra sobre todo en los pacientes sin antecedentes familiares, los que clásicamente se han denominado retinoblastomas esporádicos. En este grupo de pacientes la realización del estudio genético, al paciente y a los familiares, resulta fundamental. Además, el estudio genético cobra especial importancia en los casos de retinoblastoma unilateral esporádico con genética positiva, debido a su asociación con un riesgo de bilateralización posterior<sup>77</sup>.

Con el objetivo de realizar un correcto consejo genético, es fundamental la realización de un estudio genético a todos los pacientes diagnosticados de retinoblastoma. Los resultados del mismo nos servirán de gran ayuda para poder llevar a cabo una práctica clínica coste-efectiva.

Asimismo, en los casos cuyo resultado genético es negativo, una vez descartada la existencia de una mutación genética en la línea germinal y gracias al consejo genético, se ve disminuida la necesidad de revisar con tanta frecuencia el ojo adelfo de los pacientes enucleados y a los familiares de los pacientes afectados de la enfermedad.

Es por ello que un resultado genético negativo en el caso de un retinoblastoma unilateral sin antecedentes familiares, permitirá disminuir los excesivos gastos en consultas, anestesias, ingresos, transporte, etc. Igualmente, permitirá reducir la carga psicológica negativa asociada a la alteración genética que esta patología conlleva.

La edad media de obtención de resultados del estudio genético fue de 37,46 meses, con una edad mínima de 4 meses y una edad máxima de 207 meses. La edad media de obtención de los resultados del estudio genético fue de 39,70 meses en los pacientes con retinoblastoma unilateral genética negativa, descendiendo a 24,00 meses en los casos con retinoblastoma unilateral genética positiva. A pesar de que fue menor la edad de obtención de los resultados de genética en los casos de retinoblastoma unilateral genética positiva, no se detectó significación estadística,  $p=0,344$ , entre ambos grupos.

Los retinoblastomas no hereditarios carecen de mutación germinal y como consecuencia no hay posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia. Las mutaciones del gen RB1 estarán presentes únicamente en las células que forman el tumor y por lo tanto, el estudio genético de sangre periférica resultará negativo<sup>49</sup>.



En la historia clínica de 44 pacientes de la serie, consta que el resultado del estudio genético fue negativo. En 39 de los pacientes, se tienen datos acerca del origen de la muestra a partir de la cual se obtuvo el diagnóstico genético. En todos ellos el resultado genético en sangre periférica fue negativo. Sin embargo, de los 6 pacientes con genética positiva, todos ellos aportaron resultados positivos en sangre periférica.

Se obtuvo muestra tumoral para su análisis genético de 5 de los pacientes de nuestra serie. En 4 de ellos el resultado de la genética fue positivo y en 1 caso el resultado del análisis genético en el tumor resultó negativo.

Tras el análisis de ADN de la muestra tumoral, en el único caso en el que el resultado del análisis genético en el tumor resultó negativo, mediante secuenciación de los 27 exones del gen del retinoblastoma y estudios de segregación alélica, no se halló ninguna de las dos mutaciones promotoras del desarrollo del cáncer. La causa podría estar en que la muestra tumoral remitida para el análisis genético pudo tener un bajo contenido en células tumorales, impidiendo de ese modo la identificación de las mutaciones presentes en el tumor. De igual forma, existen determinadas mutaciones, como las pequeñas deleciones intragénicas, que pueden no ser detectadas por las técnicas que se llevaron a cabo.

Debido a que en este caso no se pudo identificar ninguna de las mutaciones en el tumor, se realizó la secuenciación del gen del retinoblastoma, a partir de ADN de sangre periférica del paciente. Finalmente, el paciente fue definido como no portador de una mutación germinal en el gen del retinoblastoma, debido a que tampoco se identificó ninguna mutación genética mediante el análisis del ADN de sangre periférica.

En ocasiones se emplea el término unilateral aludiendo a los casos esporádicos (sin antecedentes familiares) y no hereditarios, sin embargo, se ha descrito que hasta el 10-15% de los retinoblastomas son unilaterales y hereditarios<sup>49</sup>. Ésta es la causa por la cual diversos artículos que no aportan

información sobre los antecedentes familiares y la genética del retinoblastoma en los pacientes estudiados, e indican la unilateralidad del tumor, probablemente estén contaminados con los casos unilaterales hereditarios proporcionando una falsa información<sup>69</sup>.

En el 99% de los casos de nuestra serie constaban los antecedentes familiares como negativos. En el 1% de los casos, 1 caso de nuestra serie, los antecedentes familiares figuraron como positivos. Este caso formaba parte de los retinoblastomas unilaterales genética positiva de la serie.

Hasta hace relativamente poco tiempo el manejo del niño con retinoblastoma, especialmente en los estadios avanzados, estaba basado en la enucleación y radioterapia externa, reservado la quimioterapia para la infiltración del nervio óptico, coroides, órbita y para la extensión extraocular<sup>184</sup>. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento se basa habitualmente en el uso de quimioterapia como tratamiento primario para reducir el tamaño tumoral y alcanzar su control final con métodos locales de consolidación, fotocoagulación, crioterapia, termoterapia y braquiterapia<sup>207,209</sup>.

La radioterapia externa es uno de los tratamientos más antiguos empleados en el manejo del retinoblastoma . Sin embargo , su uso ha caído en frecuencia debido a la aparición de nuevas opciones terapéuticas más conservadoras . En nuestra serie, se administró radioterapia externa a 14 de los 99 ojos con retinoblastoma (un 14,1%).

El retinoblastoma es sensible a la radioterapia, pero con frecuencia el tumor no desaparece en su totalidad, adicionalmente se ha descrito la aparición de recidivas hasta en casi un 40% de los casos<sup>189</sup>. En nuestra serie, 9 de los 14 ojos tratados con radioterapia externa presentaron recidiva tumoral requiriendo finalmente enucleación a lo largo de la evolución, representando el 64,3% de los ojos tratados con radioterapia externa de la serie.

Además, se ha asociado el empleo de radioterapia externa a la aparición de otro tipo de tumores en el área irradiada de naturaleza no ocular. Los tumores descritos con mayor frecuencia secundarios a irradiación del retinoblastoma, son osteosarcomas y rabdomiosarcomas<sup>192,193</sup>.

La aparición de otros efectos secundarios derivados del empleo de la radioterapia externa, como son la catarata, el síndrome de ojo seco, la retinopatía radiactiva y la aparición de deformidades óseas, han limitado el uso de esta opción de tratamiento en el manejo del niño con retinoblastoma<sup>162,194,195</sup>.

Una de las mayores innovaciones técnicas de la radioterapia moderna ha sido la introducción de la tomoterapia o radioterapia guiada por imagen. Permite tratar volúmenes próximos a órganos de riesgo con gran seguridad<sup>196</sup>.

En nuestro caso, la tomoterapia fue aplicada en el 3% de los ojos estudiados, es decir en 3 de los 99 ojos de la serie. Dos de los casos tratados con tomoterapia finalmente terminaron en enucleación y el tercer caso consiguió controlarse en combinación con tratamiento quimioterápico.

La implantación de placa radioactiva de rutenio se llevó a cabo en el 26,3% de los casos de la serie (26 ojos). La braquiterapia junto con otros tratamientos locales de consolidación y quimioterapia sistémica consiguieron estabilizar la enfermedad sin requerir enucleación en el 38,5% de los ojos tratados con braquiterapia. Igualmente, en otro 15,4% de los casos tratados con esta opción terapéutica, la asociación de braquiterapia únicamente a quimioterapia sistémica consiguió controlar la enfermedad evitando la enucleación. Por el contrario, un 46,2% de los 26 ojos tratados con braquiterapia, requirieron finalmente la enucleación para el control de la enfermedad.

Es decir, el 53,8% de los pacientes tratados con braquiterapia, asociando otros tratamientos locales de consolidación y quimioterapia, o únicamente asociando quimioterapia, fueron salvados de la enucleación.

Shields et al. en 2001 reportaron un control tumoral del 79% de los casos a los 5 años de seguimiento derivado del empleo de braquiterapia, obteniendo un mejor control a largo plazo en los pacientes sin siembras vítreas o subretinianas<sup>255</sup>. Y en 2006 Shields et al. publicaron un control final del tumor con el uso de placa de braquiterapia en el 95% de los casos<sup>256</sup>. En nuestra serie los resultados obtenidos en cuanto a preservación del globo ocular fueron menores en porcentaje en comparación con otras series, pudiendo estar la causa en el avanzado estadiaje de la enfermedad al diagnóstico y en la unilateralidad de los casos de nuestra serie, debido a que la enucleación sigue siendo una opción de tratamiento definitiva en estos casos.

Por lo tanto, en nuestra experiencia los resultados obtenidos del tratamiento del retinoblastoma con placas de braquiterapia han sido buenos. Los signos de remisión de la enfermedad son detectados a partir de la segunda semana desde la implantación de la placa de rutenio y en nuestra casuística la complicación descrita asociada a este tratamiento ha sido principalmente la retinopatía radiactiva<sup>198</sup>.

La quimioterapia sistémica es la opción terapéutica más popular en el tratamiento del retinoblastoma<sup>14</sup>. Su efecto se basa en la reducción del volumen tumoral, permitiendo posteriormente administrar tratamientos locales de consolidación<sup>212</sup>. Así se procura mantener la mejor agudeza visual posible , evitando la enucleación o la radioterapia externa convencional<sup>210,213</sup>.

En nuestra serie, la quimioterapia sistémica se administró en un 59,6% de los casos, a un total de 59 pacientes, con un protocolo constituido por carboplatino, etopósido y vincristina; siendo éstos los agentes quimioterápicos empleados con mayor frecuencia en el tratamiento del retinoblastoma<sup>208</sup>. Los agentes quimioterapéuticos recomendados varían en diferentes instituciones. Shields et

al. en 2004 defendieron el régimen de tres fármacos, carboplatino, etopósido y vincristina, debido a su demostrada eficacia en el tratamiento de los tumores neuronales en niños<sup>210</sup>.

El 96,6% de los casos tratados con quimioterapia sistémica asoció otras modalidades de tratamiento, entre las que se encontraban las terapias locales de consolidación y la enucleación. Asimismo, el 37,3% de los pacientes a los que se administró quimioterapia sistémica finalmente no fueron enucleados, con una relación estadísticamente significativa de  $p < 0,001$ .

En nuestra serie, no se describió ningún caso de leucemia secundaria al tratamiento con quimioterapia sistémica.

La quimioterapia subconjuntival fue empleada en el 3% de los casos de nuestra serie, es decir en 3 casos del total. La técnica consistente en la aplicación de carboplatino subconjuntival con absorción vítrea del fármaco a través de la esclera, ha demostrado pobres resultados a corto plazo, por lo que en caso de plantearse su uso éste debería hacerse en combinación con otros tratamientos<sup>218</sup>. En nuestra serie, en los 3 casos en los que se empleó quimioterapia subconjuntival no se detectó significación estadística en cuanto a resultados ( $p=0,817$ ). Estos resultados se corresponden con los datos de Shields et al. (2004) donde afirman que el efecto terapéutico de la quimioterapia subconjuntival aislada es sólo temporal<sup>210</sup>.

El tratamiento con quimioterapia intraarterial, consistente en la inyección de melfalán a través de la arteria oftálmica fue aplicado en 3 pacientes de nuestra serie (3% de los casos). 2 de los 3 casos tratados con quimioterapia intraarterial fueron enucleados, ambos casos eran genética positiva y presentaron un avanzado estadiaje al diagnóstico. El tercer caso logró librarse de la enucleación, siendo tratado además con quimioterapia sistémica y otros tratamientos de consolidación.

Nuestra serie está constituida por pacientes seguidos en nuestro centro desde el año 1996 hasta el año 2013 y la quimioterapia intraarterial es una técnica reciente<sup>220,221,222</sup>. Ésta puede ser la causa de que en nuestro grupo de pacientes hubiera únicamente 3 casos en el que fuera empleado este tratamiento.

El tratamiento con quimioterapia intravítrea fue aplicado en 1 caso de nuestra serie (1%). El único caso tratado con quimioterapia intravítrea requirió finalmente enucleación.

La quimioterapia intravítrea parecía estar reservada para los ojos con siembras vítreas recurrentes tras la falta de control tumoral con otros modelos de tratamiento<sup>225</sup>, aunque sus indicaciones y tasas de éxito podrían haberse incrementado cuando su uso fuera en combinación con la quimioterapia intraarterial<sup>257</sup>.

La fotocoagulación con láser está dentro del grupo de terapias focales de consolidación, entre las que se encuentran también la termoterapia transpupilar, la crioterapia y la braquiterapia. Éstas opciones de tratamiento se emplean habitualmente para el tratamiento de tumores de pequeño tamaño, habitualmente tras la aplicación de quimiorreducción<sup>238</sup>.

El láser empleado fue láser de tipo diodo. Su uso no es muy frecuente y su aplicación tiene riesgo de producir recidiva tumoral a partir de los bordes de la lesión, además, en nuestro caso los dos pacientes que fueron tratados con láser requirieron de otras opciones de tratamiento para el control de la enfermedad. Estos resultados coinciden con la afirmación de Shields et al.<sup>258</sup> (1990) en la que declaraban que la fotocoagulación láser aislada generalmente carecía de éxito en los tumores que no fueran de pequeño tamaño, requiriendo en tales casos de otras modalidades de tratamiento para su control.

La termoterapia transpupilar fue empleada en 11 ojos (11,1%) de nuestra serie. Mediante un sistema de láser diodo infrarrojo calienta directamente el tumor, dando lugar a una cicatriz blanco-grisácea generando con ello la muerte de las células tumorales<sup>239</sup>.

Se detectó que en el 54,5% de los ojos tratados con termoterapia transpupilar, asociando otras modalidades terapéuticas, fue evitada la enucleación con una significación estadística de  $p=0,006$ .

La crioterapia aplicada sobre los tejidos tumorales da lugar a un enfriamiento a  $-90^{\circ}\text{C}$  por minuto, produciendo la muerte celular<sup>240</sup>. Fue un modelo de tratamiento utilizado en 15 de los 99 pacientes de nuestra serie, con un porcentaje del 15,2%, asociándose a otras modalidades de tratamiento en el 100% de los casos.

La enucleación es una alternativa reservada para los casos de estadios avanzados de la enfermedad, o en los cuales exista un alto riesgo de diseminación tumoral hacia el nervio óptico, coroides u órbita<sup>183,241</sup>. El 76,8% de los casos de retinoblastoma de nuestra serie fueron enucleados, es decir 76 ojos de los 99 totales. En la serie de Lumbroso-Le Rouic et al. el 78,8% de los niños con retinoblastoma unilateral fueron enucleados al diagnóstico<sup>214</sup>, descendiendo esta cifra en nuestra serie al 68,4% de enucleaciones al diagnóstico. Fueron entonces 52 ojos los que recibieron como tratamiento de forma primaria la enucleación, con o sin asociación de quimioterapia sistémica, debido a que al diagnóstico más del 75% de los casos presentaban un estadio avanzado. El 27,6% de los ojos, al diagnóstico, presentaban un estadio D y el 50% presentaban un estadio E. El resto, el 31,6% de los ojos enucleados de la serie, recibieron previamente otras opciones de tratamiento con el objetivo de intentar preservar el globo ocular, a pesar de que el tratamiento definitivo consistió en la enucleación.

La enucleación fue llevada a cabo en el 66,7% de los retinoblastomas genética positiva, comparado con el 76,8% del total de retinoblastomas de la serie o con los retinoblastomas genética negativa o sin resultados de genética, en los cuales el porcentaje de enucleación ascendió al 81,8% y 73,5% respectivamente. Estos datos ponen de manifiesto que los pacientes con retinoblastoma unilateral genética positiva de la serie fueron enucleados en menor porcentaje, aunque sin existir diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros grupos ( $p=0,530$ ). En los retinoblastomas unilaterales sin componente genético conocido, la presencia al diagnóstico de un tumor en estadio muy avanzado hace considerar la enucleación como una alternativa válida en estos casos. Por el contrario en retinoblastomas con resultados de genética positivos, la quimioterapia se plantea como primera opción para intentar reducirlos al máximo, complementando el tratamiento con terapias focales de consolidación, intentando evitar en la medida de lo posible la enucleación, por el riesgo existente de bilateralización<sup>211</sup>.

La exenteración, que consiste en extirpar en un solo bloque el contenido orbitario junto con la escisión total o parcial de los párpados, es un procedimiento agresivo que se reserva para los retinoblastomas con afectación orbitaria. Son los casos que han sufrido recurrencias con diseminación a nivel orbitario, en los cuales mediante el manejo con otras opciones de tratamiento no se consigue el control de la enfermedad; también es un procedimiento que se reserva para pacientes con retinoblastomas masivos. Afortunadamente, la exenteración se realiza cada vez con menor frecuencia debido a que el diagnóstico del retinoblastoma es más precoz, sobre todo en los países desarrollados. Ya en el año 1974 Ellsworth RM afirmaba que el tratamiento del retinoblastoma mediante exenteración había sido reservado para unos pocos casos específicos, estando el tratamiento de elección en opciones más conservadoras y de las cuales se obtenían unos resultados similares en supervivencia, como eran la radioterapia y la quimioterapia<sup>4</sup>. En nuestro caso, a pesar de que más del 75% de los pacientes presentaban un estadio avanzado al diagnóstico, únicamente fue necesario llevar a cabo la exenteración en 1 caso (1,1%). La exenteración acontecida en nuestra serie, fue llevada a cabo



debido a la infiltración orbitaria por parte del tumor. La paciente a día de hoy sigue viviendo y su ojo contralateral permanece sano.

Cuando el estadiaje inicial pone de manifiesto un retinoblastoma muy avanzado, o cuando el tratamiento primario con quimioterapia no consigue controlar la enfermedad, entonces se plantea la realización de una enucleación del ojo afecto<sup>206,208</sup>. A pesar de ello, debemos ser cautelosos, especialmente en los pacientes afectados de retinoblastoma unilateral genética positiva, por el riesgo de bilateralización de la enfermedad.

El modelo de tratamiento seguido con muchos de nuestros pacientes ha consistido en el uso de una terapia combinada. Esto es debido a que dadas las características de los tumores de la serie, los tratamientos de forma aislada no hubiesen conseguido el control de la enfermedad.

Además de conseguir un mayor control del retinoblastoma, la terapia combinada también ha demostrado disminuir el porcentaje de recurrencias<sup>215</sup>.

La terapia combinada empleada con más frecuencia y con mayor tasa de éxito, consistió en el uso de quimioterapia sistémica junto con tratamientos locales de consolidación.

En nuestro caso, 59 de los 99 casos de retinoblastoma unilateral fueron tratados de forma primaria con quimioterapia y de éstos, 18 casos asociaron la enucleación al tratamiento con quimioterapia primariamente. La enucleación primaria de forma aislada fue llevada a cabo en 34 de los 99 casos, siendo el 100% de estos pacientes retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética positivos.

De los tratamientos de consolidación cabe destacar que en 26 de los 99 casos se aplicó braquiterapia como tratamiento de consolidación y que 14 de los 26 pacientes tratados con braquiterapia lograron evitar la enucleación.

La enucleación de forma secundaria se realizó en 24 de los 99 casos de retinoblastoma unilateral de nuestra serie.

Tras el estudio del pronóstico visual según los diferentes modelos de tratamiento recibidos, se obtuvieron mejores resultados y se detectaron diferencias estadísticamente significativas cuando el tratamiento recibido fue la termoterapia transpupilar ( $p=0,015$ ), la braquiterapia ( $p<0,001$ ) y la quimioterapia sistémica ( $p=0,004$ ).

Se concluyó que el alcanzar una buena capacidad visual estaba relacionado con el tipo de tratamiento recibido. Así, los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia, con o sin tratamientos locales de consolidación, tuvieron un mejor pronóstico visual que los pacientes tratados con radioterapia externa o los que habían sido enucleados.

La introducción del tratamiento quimioterápico en el manejo del retinoblastoma ha demostrado controlar el tamaño tumoral, mejorar las tasas de conservación del globo ocular, las recurrencias, así como el pronóstico visual, en términos de capacidad funcional<sup>212</sup>. Asimismo, el tratamiento con quimioterapia sistémica en los tumores unilaterales genética positiva, parece que pudiera influir a la hora de evitar la bilateralización de la enfermedad.

El manejo de los pacientes con retinoblastoma genética positiva es complejo y depende de la extensión de la enfermedad al diagnóstico. Estos niños tienen riesgo de ceguera por la posibilidad de bilateralización de la enfermedad y la consecuente posibilidad de enucleación. Además de todo eso, es conocido el riesgo de segundos cánceres debidos a la mutación en el gen RB1<sup>214</sup>.

Del análisis de la relación entre la edad al diagnóstico y la edad de enucleación, entre la que existe una relación estadísticamente significativa con una  $p<0,001$ , hemos sacado una ecuación para calcular la edad de enucleación, que consiste en sumar aproximadamente 9 meses de retardo a la edad de diagnóstico.

Está descrito en la literatura que en los casos de retinoblastoma unilateral la enucleación puede ser llevada a cabo en cerca del 75% de los casos y el tratamiento conservador en el 25%, datos equiparables a los resultados de nuestra serie. La razón está en que el retinoblastoma esporádico unilateral se detecta normalmente en estadios avanzados de la enfermedad, a edades más tardías<sup>101</sup>. De hecho, como se ha apuntado anteriormente, el retinoblastoma esporádico es más frecuentemente detectado por los padres mediante el hallazgo de leucocoria o estrabismo, en lugar de por el pediatra, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con antecedentes familiares conocidos<sup>259</sup>.

En el análisis del periodo de seguimiento libre de enucleación según el tratamiento recibido, los tratamientos con los cuales se observó una relación estadísticamente significativa han sido fundamentalmente la braquiterapia y la quimioterapia sistémica.

Analizando el periodo libre de enucleación en relación a la braquiterapia, se llegó a la conclusión de que el 53,8% de los pacientes tratados con braquiterapia finalmente fueron salvados de la enucleación, observándose en esta relación una diferencia estadísticamente significativa, con una  $p < 0,001$ .

La conclusión a la que se llegó con este análisis fue que todos los tratamientos aplicados en nuestra serie retrasaron la enucleación, la braquiterapia y la quimioterapia con diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, finalmente el 76,8% del total de pacientes fueron enucleados.

El tiempo mediano hasta la enucleación del total de ojos de nuestra serie fue de 4 meses, es decir, a los 4 meses del diagnóstico el 50% de los niños habían sido enucleados. Si se compara el tiempo mediano hasta la enucleación del grupo total de retinoblastomas unilaterales de la serie respecto al grupo de retinoblastomas genética positiva, la cifra ascendió de 4 meses, para el total de retinoblastomas unilaterales de la serie, a 14 meses en el grupo de

retinoblastomas unilaterales genética positiva.

El manejo de los niños afectados por retinoblastoma es siempre un desafío. Las estrategias de tratamiento varían de acuerdo a varios parámetros tales como la uni o bilateralidad de la enfermedad, la edad del paciente y por supuesto la estadificación de la enfermedad. Un enfoque conservador es fundamental, tanto como sea posible, aunque a día de hoy todavía la enfermedad avanzada requiere en muchos casos la enucleación, especialmente para los retinoblastomas unilaterales, como exponen Lumbroso-Le Rouic L et al<sup>214</sup>.

Diferentes estrategias conservadoras han surgido en los últimos 20 años, desde la casi exclusiva radiación externa en sus orígenes, a una variedad de opciones asociando quimioterapia primaria a crioterapia, láser, termoterapia o placas radiactivas. La introducción de la quimioterapia intraarterial e incluso de la terapia intravítrea está cambiando las estrategias terapéuticas, así como el número de niños candidatos a un tratamiento conservador, siendo muy posible que cuando la quimioterapia intraarterial se extienda todo el planteamiento cambie, y la enucleación sea reservada para casos muy restringidos<sup>214</sup>. El tratamiento en la mayoría de los casos unilaterales y en algunos casos bilaterales podría consistir en la combinación de quimioterapia intraarterial y quimioterapia intravítrea, habiendo mostrado elevadas tasas de éxito y bajas tasas de complicaciones<sup>257</sup>. Se propone eliminar el uso de la radioterapia externa reduciendo el empleo de la quimioterapia sistémica, y con todo esto se ha descrito que la mayor parte de los retinoblastomas metastásicos serían ahora curables. El progreso y notable logro en el tratamiento del retinoblastoma ha llevado a esta enfermedad a ocupar el primer lugar como el cáncer pediátrico con mejores tasas de éxito en los países desarrollados.

La decisión de enuclear debe ser tomada cuando el ojo no sea rescatable. La incidencia de enucleación en el retinoblastoma ha disminuido debido al diagnóstico en estadios más tempranos de la enfermedad y a la existencia de mejores regímenes de tratamiento. En general, los ojos con retinoblastoma son

enucleados cuando hay enfermedad avanzada sin esperanza de recuperación visual. El umbral de enucleación es menor en los casos de enfermedad unilateral sin riesgo de bilateralización, sin embargo no pasa lo mismo en los casos unilaterales con resultados genéticos positivos en los cuales existe riesgo de bilateralización. Una opción válida en estos casos es iniciar la quimioterapia como tratamiento primario, y tomar la decisión sobre la enucleación de una manera planificada, en función de la respuesta a la quimioterapia<sup>99</sup>.

Cabe destacar que de los pacientes de los que se pudieron obtener datos a este respecto, el 0% de los retinoblastomas genética positiva fueron enucleados antes de los 3 meses del diagnóstico, en comparación con los retinoblastomas genética negativa y con los retinoblastomas unilaterales sin resultados de genética, que representaron el 57,1% y el 42,9% de este grupo respectivamente.

La relación entre la estadificación clínica al diagnóstico, basada en la CIRB<sup>11</sup>, y la enucleación mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Los estadios B y C se libraron de la enucleación en un alto porcentaje, al contrario de lo que ocurrió con los estadios D y E, de los que el 70,4% y el 95,5% en los pacientes fueron enucleados respectivamente.

Estos resultados se corresponden con el manejo propuesto en 2002 por Shields et al.<sup>185</sup>, en el que proponían que los casos de retinoblastoma en estadios A, B o C el manejo podría ser conservador. Si el ojo se encontrara en los estadios D o E, la posibilidad de preservar el ojo descendería de forma considerable, por lo que en este caso el tratamiento definitivo sería la enucleación. Esto se debería a que el ojo en estadios avanzados tendría bajas posibilidades visuales y el manejo conservador con tratamientos sucesivos agresivos no lograría el control de la enfermedad.

En la comparación de la estadificación clínica al diagnóstico del grupo de retinoblastomas genética positiva respecto al total de retinoblastomas unilaterales de la serie y la proporción de enucleaciones, se ha observado que el 33,4% de los retinoblastomas genética positiva tuvieron un estadio B o C al diagnóstico, el 50% un D y el 16,7% un estadio E. El estadio registrado respecto al total de retinoblastomas unilaterales de la serie, mostró que el 19,4% tuvieron un estadio B o C al diagnóstico, el 27,6% un estadio D y el 50% un estadio E. El estudio de esta relación puso de manifiesto que al diagnóstico el grupo del total de retinoblastomas unilaterales de la serie demostró un peor estadiaje que el grupo de retinoblastomas genética positiva. Estos datos probablemente fueron parte de la causa por la cual el 66,7% de los retinoblastomas genética positiva requirieron enucleación, en comparación con el total de retinoblastomas unilaterales, que lo requirieron en el 76,8%.

El retinoblastoma muestra una serie de patrones de regresión<sup>246</sup> y la clasificación de los mismos permite evaluar las respuestas a los distintos modelos de tratamiento<sup>247</sup>.

De los pacientes de los que fue descrito el patrón de regresión, el 4,3% tuvo un patrón de tipo I, asociado con un buen pronóstico, el 1,1% un tipo IV, asociado con un excelente pronóstico y en el 15,2% hubo asociación del patrón I y IV. Del resto, en el 3,3% de los casos se detectaron combinaciones de diversos patrones y el 76,8% de los ojos fueron enucleados.

Es decir, de los pacientes de los que se pudo detallar el patrón de regresión, más del 86% de los ojos presentaron un patrón de excelente o buen pronóstico. Por lo tanto, de los pacientes que no fueron enucleados, casi la totalidad de los mismos presentaron una buena respuesta a los tratamientos empleados, obteniendo un buen control de la enfermedad.

Los patrones de regresión secundarios al tratamiento con radioterapia están ampliamente descritos, tanto con la radioterapia externa como con la braquiterapia, al contrario de lo que ocurre con los patrones de regresión

obtenidos tras el tratamiento quimioterápico, cuya literatura al respecto es escasa<sup>253,252</sup>.

Está descrito que el patrón de regresión secundario al tratamiento quimioterápico puede ser similar al secundario al tratamiento radioterápico, aunque en el primero la regresión aparece de forma más temprana tras el comienzo del tratamiento<sup>14</sup>.

En relación al tratamiento primario y al patrón de regresión en nuestra serie, lo más destacable es la detección del patrón de regresión tipo I y de la combinación tipo I+IV, secundarios al tratamiento con quimioterapia sistémica. No se detectó significación estadística en esta relación ( $p>0,05$ ).

La braquiterapia fue la modalidad empleada en mayor frecuencia en los pacientes en los que se aplicaron tratamientos de consolidación. Derivado de su uso, el patrón de regresión detectado fue de tipo I en el 17% de los casos, de tipo IV en el 6%, combinación I+IV en el 65% y otras combinaciones en el 12%.

En relación al tratamiento secundario, como se ha comentado, la enucleación fue el modelo de tratamiento registrado; 24 casos de la serie fueron enucleados de forma secundaria.

El retinoblastoma es un tumor de crecimiento rápido caracterizado por ser capaz de ocupar la totalidad del globo ocular en un corto periodo de tiempo, por extensión directa o por crecimiento de las siembras tumorales. Además, el tumor puede diseminarse a través del nervio óptico y coroides, o mediante los canales esclerales que contienen vasos y nervios<sup>146</sup>.

El estudio anatomopatológico de los ojos enucleados permite la valoración de la ocupación del globo ocular por parte del tumor, describiendo la diseminación a nivel escleral, corioideo o del nervio óptico, ayudando a determinar el tipo de

tratamiento requerido en cada caso<sup>147</sup>.

En relación a la infiltración de las envolturas oculares, de los pacientes de los que se pudieron obtener datos, el 76,8% de los ojos mostraron respeto de las mismas por parte del tumor, en el 21,4% de los casos existió diseminación tumoral a nivel coroideo y en el 1,8% a nivel escleral.

Respecto a la infiltración del nervio óptico, a pesar de que la estadificación al diagnóstico en el 28,4% de los casos fue de tipo D y en el 51,6% de los casos fue de tipo E, en el 76,3% de nuestros pacientes no se objetivó infiltración, en el 16,9% existió infiltración a nivel prelaminar y en el 6,8% a nivel postlaminar.

El estudio de la correlación de la afectación de alto riesgo de las estructuras oculares con el grado de CIRB según el tipo de retinoblastoma unilateral, mostró que el grado de afectación corioidea fue muy similar entre el grupo de retinoblastomas genética positiva (25%) versus el total de retinoblastomas unilaterales de la serie (21,4%). Sin embargo, el 0% de los retinoblastomas genética positiva tuvo afectación escleral, comparado con el grupo total de retinoblastomas unilaterales que mostró afectación escleral en el 1,8%. En cuanto a la infiltración del nervio óptico, el 0% de los retinoblastomas genética positiva demostró afectación postlaminar del mismo, comparado con el 6,8% en el total de retinoblastomas de la serie. Estos resultados se podían correlacionar con el estadio al diagnóstico según la CIRB, el 50% de los retinoblastomas genética positiva tuvo un estadio D y el 16,7% un estadio E; mientras que el 27,6% del grupo total de retinoblastomas unilaterales puso de manifiesto un estadio D al diagnóstico y el 50% un estadio E.

En cuanto al grado de diferenciación del retinoblastoma, está descrito que el retinoblastoma de tipo diferenciado, que es de mejor pronóstico, es menos frecuente y casi nunca es una forma pura<sup>149</sup>. En nuestro caso, de los ojos de los que se obtuvieron resultados anatomopatológicos tras la enucleación ocular, el 25,5% correspondieron a retinoblastomas diferenciados, el 6,4% de los casos a retinoblastomas moderadamente diferenciados, el 29,8% de los



ojos fueron pobremente diferenciados y el 38,3% de los ojos dieron como resultado retinoblastomas de grado indiferenciado.

De los 23 ojos de la serie que no fueron enucleados, en el 3,2% de los casos (3 ojos), fue documentada la aparición de una recidiva tumoral y en el 1,1% (1 caso) fueron diagnosticadas 2 recidivas tumorales. Todas ellas, el 100% de las recidivas, fueron diagnosticadas mediante funduscopia.

De los pacientes de los que existen datos de recidiva tumoral, la edad media de la primera recidiva fue de 32 meses y la edad media de la segunda recidiva fue de 43,5 meses.

La aparición de recidivas ocurrió en pacientes que habían sido tratados mediante las siguientes opciones de tratamiento: radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia.

El uso de la terapia combinada ha demostrado disminuir el porcentaje de recurrencias<sup>215</sup>. El hecho de que el 37,4% de los pacientes de nuestra serie fueran tratados con terapia combinada, es tal vez parte de la causa de la baja tasa de recidivas registrada.

El tratamiento de las recidivas tumorales consistió, en todas ellas, en la aplicación de tratamiento focal, crioterapia aislada, termoterapia transpupilar aislada, o en su combinación.

La exploración bajo anestesia general está indicada en los casos en los cuales el paciente no vaya a colaborar para la ejecución de una adecuada exploración. La realización de un examen funduscópico mediante oftalmoscopio indirecto, tomando retinografías del fondo de ojo, es fundamental en el manejo del paciente con retinoblastoma. Para esto último la Retcam resulta de gran ayuda, permitiendo la grabación de imágenes digitales de campo amplio mientras el niño está anestesiado<sup>107</sup>.

De los niños de nuestra serie explorados en quirófano bajo anestesia general, en casi el 20% de los casos el número de exploraciones BAG ascendió a más de 20. La media de exploraciones BAG en nuestro centro fue de 10,08, con un mínimo de 0 exploraciones y un máximo de más de 20 exploraciones.

La media de exploraciones BAG realizadas a los casos de retinoblastoma unilateral genética negativa fue de 12,39 y en los casos de retinoblastoma unilateral sin resultados de genética, la media de exploraciones BAG fue de 7,13. No obstante, la media ascendió a 16,33 en los casos de retinoblastoma unilateral genética positiva. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de retinoblastoma unilateral y el número de exploraciones BAG, con una  $p=0,001$ .

Hay que tener en cuenta que hay pacientes en los que no constaban exploraciones bajo anestesia general, debido a que el paciente colaboró para la exploración oftalmológica en consulta.

En el estudio de la relación entre enucleación y exploraciones bajo anestesia general, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,033$ ) entre el grupo de pacientes que no fue enucleado y el grupo de pacientes que fue enucleado antes de los 3 meses del diagnóstico.

Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que no fue enucleado y el grupo de pacientes enucleado más allá de los 3 meses del diagnóstico ( $p=0,183$ ) y los pacientes enucleados antes y después de los 3 meses del diagnóstico ( $p=1,00$ ).

La media de exploraciones realizadas bajo anestesia general fue más baja en aquellos pacientes en los cuales se había llevado a cabo la enucleación, en comparación con los pacientes que no habían sido enucleados.

Se detectó una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) entre los pacientes enucleados de forma primaria y el número de exploraciones bajo

anestesia general. Esto se tradujo en que el número medio de exploraciones bajo anestesia general fue de 14,20 en los pacientes no enucleados de forma primaria, mientras que el número medio de exploraciones descendió a 7,19 en los enucleados desde el inicio.

Además, como decíamos, es importante subrayar que en los pacientes categorizados como retinoblastomas unilaterales no hereditarios, una vez llevada a cabo la enucleación del ojo del tumor, disminuye la necesidad de realizar exploraciones bajo anestesia general del ojo adelfo de forma tan periódica, debido a que en principio no existiría riesgo de bilateralización de la enfermedad<sup>92</sup>.

La obtención de los resultados del estudio genético permitirá, en los casos en los cuales el resultado sea negativo, reducir el número de exploraciones a una revisión anual en consulta para el control de la prótesis o del tumor ya tratado. De esa forma disminuiríamos el trastorno para el niño y sus familiares, el riesgo relacionado con la anestesia general, así como el gasto sanitario. Asimismo, en el caso de obtener un resultado genético negativo, no será necesario someter al resto de familiares a exploraciones oftalmológicas periódicas innecesarias.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Se ha podido demostrar una mutación germinal, potencialmente transmisible, en el 6,1% del total de retinoblastomas unilaterales. Los retinoblastomas unilaterales con genética positiva se comportan de una manera similar a los genética negativa, si bien tienden a enuclearse más tardíamente.
2. El retinoblastoma unilateral se presenta en estadíos avanzados, por lo que una mayoría es tratada mediante enucleación, bien primaria (52,5%), bien secundaria (24,2%) tras otros tratamientos conservadores.
3. La combinación de quimiorreducción y braquiterapia evita la enucleación en un porcentaje estimable de casos (53,8%). En los ojos conservados, la visión final se ha encontrado por encima de la ceguera legal en los casos determinables con fiabilidad.
4. Las nuevas técnicas de quimioterapia, intraarterial e intravítrea, no han demostrado una eficacia sensible hasta el momento en esta serie.
5. El estudio genético del retinoblastoma unilateral puede reducir el número de exploraciones oftalmológicas de una manera considerable, con el consecuente ahorro sanitario, y la mejora de la calidad de vida de los pacientes y familiares.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control*. 2004 Sep-Oct;11(5):317-27.
2. Abelairas J, Peralta J, Sánchez E, Gayá F. Introducción al retinoblastoma. *Retinoblastoma*. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid: Tecnimedia editorial S.L; 2000; 265-76.
3. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th Century: past success and future challenges the weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Rockville, Maryland). 2005 Ago; 46(8): 2684-2691.
4. Ellsworth RM. Orbital retinoblastoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1974;72:79-88.
5. Kivela T, Polkunen ML. Pieter Pauw's tumor oculorum: reappraisal of the presumed first description of retinoblastoma in 1597. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jun;121(6):881-6.
6. Kivelä T. 200 years of success initiated by James Wardrop's 1809 monograph on retinoblastoma. *Acta Ophthalmol*. 2009 Nov;87(8):810-2.
7. Millar GT. James Wardrop (1782-1869): from Whitburn to Windsor Castle. *J R Coll Surg Edinb*. 2001 Aug;46(4):225-33.
8. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1987 Jun;94(6):654-62.
9. Soni HC, Patel SB, Goswami KG, Gohil Y. Pictorial essay: USG of retinoblastoma. *Indian J Radiol Imaging* 2006;16:657-68.

10. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Saudi J Ophthalmol. 2014 Oct;28(4):310-5.
11. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. Pediatr Blood Cancer 47 (6): 801-5, 2006.
12. Kiss S, Leiderman YI, Mukai S. Diagnosis, classification, and treatment of retinoblastoma. Int Ophthalmol Clin. 2008 Spring;48(2):135-47.
13. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am. 2005 Mar;18(1):41-53, viii.
14. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schuler A, Coupland MBS, Henze G, Foerster MH. Clinipathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. Arch Ophthalmol 1998; 116: 887-893.
15. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):201-23.
16. Abramson DH. Retinoblastoma 1990: diagnosis, treatment and implications. Pediatr Ann 1990; 19:387-95.
17. Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, Zhuge Y, Fischer AC, Koniaris LG, et al. Pediatric solid tumors and second malignancies: characteristics and survival outcomes. J Surg Res. 2010 May 15;160(2):184-9.
18. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene. 2006 Aug 28;25(38):5341-9.
19. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 1975; 80: 263-265.



20. Gombos DS, Diba R. Estimating the incidence of retinoblastoma in Texas. *Tex Med*. 2005 Jul;101(7):70-2.
21. Mahoney MC, Burnett WS, Majerovics A, Tanenbaum H. The epidemiology of ofthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology* 1990; 97: 1.143-1.147.
22. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):21-3.
23. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophth* 1988; 72: 576-583.
24. Guerin S, Hawkins M, Shamsaldin A, Guibout C, Diallo I, Oberlin O, et al. Treatment- adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol* 2007;25:2833-9.
25. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 14 (4): 327-34, 2013.
26. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub.No.99-4649. Bethesda,MD,1999.
27. Cerecedo Díaz F, López Aguilar A, Rivera Márquez H, Arias Gómez J, Ramírez Santarita F, Rodríguez Cruz M. Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma. *An Pediatr (España)*. 2003; 58(1): 3-9.
28. Gunduz K, Shields CI, Shields JA, Meadows AT. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1.613-1.617.

29. Rubinfeld M, Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD. Unilateral vs. Bilateral retinoblastoma. Correlations between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology* 1986; 93:1016-9.
30. Rössler J, Dietrich T, Pavlakovic H, Schweigerer L, Havers W, Schüler A, et al. Higher vessel densities in retinoblastoma with local invasive growth and metastasis. *Am J Pathol.* 2004 Feb;164(2):391-4.
31. Abiose A, Adido J, Agarwal SC. Childhood malignancies of the eye and orbit in northern Nigeria. *Cancer.* 1985 Jun 15;55(12):2889-93.
32. Chakrabarti AK, Biswas G, Das S. Malignant orbital tumours: observation in north Bengal. *J Indian Med Assoc.* 1993 Jun;91(6):154-5.
33. Makata AM, Toriyama K, Kamidigo NO, Eto H, Itakura H. The pattern of pediatric solid malignant tumors in western Kenya, east Africa, 1979-1994: an analysis based on histopathologic study. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Apr;54(4):343-7.
34. Ka AS, Imbert P, Moreira C, Niang A, Baujat G, Seye MN, et al. [Epidemiology and prognosis of childhood cancers in Dakar, Senegal] *Med Trop (Mars).* 2003;63(4-5):521-6.
35. Koulibaly M, Kabba IS, Cissé A, Diallo SB, Diallo MB, Keita N, et al. Cancer incidence in Conakry, Guinea: first results from the Cancer Registry 1992-1995. *Int J Cancer.* 1997 Jan 6;70(1):39-45.
36. Nandakumar A, Anantha N, Appaji L, Swamy K, Mukherjee G, Venugopal T, et al. Descriptive epidemiology of childhood cancers in Bangalore, India. *Cancer Causes Control.* 1996 Jul;7(4):405-10.
37. Nguyen MQ, Nguyen CH, Kramárová E, Parkin DM. Incidence of childhood cancer in Ho Chi Minh City, Vietnam, 1995-97. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000 Jul;14(3):240-7.

38. Patil PS, Elem B, Gwavava NJ, Urban MI. The pattern of paediatric malignancy in Zambia (1980-1989): a hospital-based histopathological study. *J Trop Med Hyg.* 1992 Apr;95(2):124-7.
39. Poso MY, Mwanza JC, Kayembe DLJ. [Malignant tumors of the eye and adnexa in Congo-Kinshasa] *Fr Ophtalmol.* 2000 Apr;23(4):327-32.
40. Tefuarani N, Vince JD, Murthy DP, Sengupta SK, White JC. Childhood malignant tumours in Papua New Guinea. *Ann Trop Paediatr.* 1988 Dec;8(4):201-6.
41. Thakur SK, Sah SP, Lakhey M, Badhu BP. Primary malignant tumours of eye and adnexa in Eastern Nepal. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2003 Oct;31(5):415-7.
42. Tijani SO, Elesha SO, Banjo AA. Morphological patterns of paediatric solid cancer in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med.* 1995 Jul-Sep;14(3):174-80.
43. Traboulsi EI, Jurdi-Nuwayhid F, Frangieh GT, Der Kaloustian VM. Retinoblastoma in Lebanon. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986 Mar;7(1):29-34.
44. Welbeck JE, Hesse AA. Pattern of childhood malignancy in Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *West Afr J Med.* 1998 Apr-Jun;17(2):81-4.
45. Wessels G, Hesseling PB. Incidence and frequency rates of childhood cancer in Namibia. *S Afr Med J.* 1997 Jul;87(7):885-9.
46. Matsunaga E. [Genetics and epidemiology of retinoblastoma] *Gan No Rinsho.* 1987 Apr;33(5 Suppl):507-13.
47. Knudson AG Jr. Genetics and the etiology of childhood cancer. *Pediatr Res.* 1976 May;10(5):513-7.

48. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jun;14(6):1433-40.
49. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820-3.
50. Godbout R, Dryja TP, Squire J, Gallie BL, Phillips RA. Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983;304:451- 3.
51. Scheffler AC, Kleinerman RA, Abramson DH. Genes and environment: effects on the development of second malignancies in retinoblastoma survivors *Expert Rev Ophthalmol.* 2008 Feb 1;3(1):51-61.
52. Knudsen ES, Buckmaster C, Chen TT, Feramisco JR, Wang JY. Inhibition of DNA synthesis by RB: effects on G1/S transition and S-phase progression. *Genes Dev.* 1998 Aug 1;12(15):2278-92.
53. Harbour JW, Dean DC. Rb function in cell-cycle regulation and apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2000 Apr;2(4):E65-7.
54. Leiderman YI, Kiss S, Mukai S. Molecular genetics of RB1--the retinoblastoma gene. *Semin Ophthalmol* 2007;22:247-54.
55. Ma D, Zhou P, Harbour JW. Distinct mechanisms for regulating the tumor suppressor and antiapoptotic functions of Rb. *J Biol Chem.* 2003 May 23;278(21):19358-66.
56. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996 Dec 6;274(5293):1672-7.

57. Lee C, Chang JH, Lee HS, Cho Y. Structural basis for the recognition of the E2F transactivation domain by the retinoblastoma tumor suppressor. *Genes Dev.* 2002 Dec 15;16(24):3199-212.
58. Lohmann DR, Brandt B, Höpping W, Passarge E, Horsthemke B. The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1996 May;58(5):940-9.
59. Lohmann DR, Brandt B, Höpping W, Passarge E, Horsthemke B. Distinct RB1 gene mutations with low penetrance in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet.* 1994 Oct;94(4):349-54.
60. Schubert EL, Strong LC, Hansen MF. A splicing mutation in RB1 in low penetrance retinoblastoma. *Hum Genet.* 1997 Oct;100(5-6):557-63.
61. Francke U, Kong F. Sporadic bilateral retinoblastoma and the 13q-chromosome deletion. *Med Pediatr Oncol.* 1976;2(4):379-85.
62. Castéra L, Dehainault C, Michaux D, Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Doz F, et al. Fine mapping of whole RB1 gene deletions in retinoblastoma patients confirms PCDH8 as a candidate gene for psychomotor delay. *Eur J Hum Genet.* 2013 Apr;21(4):460-4.
63. Mitter D, Ullmann R, Muradyan A, Klein-Hitpass L, Kanber D, Ounap K, et al. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *Eur J Hum Genet.* 2011 Sep;19(9):947-58.
64. Kloss K, Währisch P, Greger V, Messmer E, Fritze H, Höpping W, et al. Characterization of deletions at the retinoblastoma locus in patients with bilateral retinoblastoma. *Am J Med Genet.* 1991 May 1;39(2):196-200.
65. Lohmann D, Horsthemke B, Gillesen-Kaesbach G, Stefam FH, Höfler H. Detection of small RB1 gene deletions in retinoblastoma by multiplex and high-resolution gel electrophoresis. *Hum Genet.* 1992 Apr;89(1):49-53.

66. Lohmann D, Brandt B, Höpping W, Passarge E, Horsthemke B. Spectrum of small length germline mutations in the RB1 gene. *Hum Mol Genet.* 1994 Dec;3(12):2187-93.
67. Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Mar 1;81(5):370-4.
68. Shimizu T, Toguchida J, Kato MV, Kaneko A, Ishizaki K, Sasaki MS. Detection of mutations of the RB1 gene in retinoblastoma patients by using exon-by-exon PCR-SSCP analysis. *Am J Hum Genet.* 1994 May;54(5):793-800.
69. Eng C, Lin FP, Abramson DH. Mortality from second tumors among longterms survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1121-8.
70. Alonso J, Pestaña A. Aportación de la genética al retinoblastoma. Retinoblastoma. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en Cirugía Oftálmica Pediátrica. Tecnimedia Editorial S.L. Madrid 2000; 259-64.
71. Kato MV, Ishizaki K, Shimizu T, Ejima Y, Tanooka H, Takayama J, et al. Parental origin of germ-line and somatic mutations in the retinoblastoma gene. *Hum Genet* 1994;94:31-8.
72. Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature.* 1989 Jun 15;339(6225):556-8.
73. Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson DH, Phillips RA. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation?. *Cancer.* 1982 Apr;45(4):513-21.

74. Gallie BL, JM Dunn, SA Chang, PA Hamel, RA Phillips. La genética del retinoblastoma. Relevancia para el paciente. *Pediatr Clin North Am.*1991; 38:299-315.
75. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24:828-48.
76. Shinohara ET, DeWees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 61 (1): 116-9, 2014.
77. Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: genetics and pathology. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:155-64.
78. Tien HF, Chuang SM, Chen MS, Lee FY, Hou PK. Cytogenetic evidence of multifocal origin of a unilateral retinoblastoma. A help in genetic counseling. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989 Oct 15;42(2):203-8.
79. Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, Schalkoff ME, Sutherland J, Gallie BL, et al. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):610-9.
80. Lohmann DR, Gerick M, Brandt B, Oelschläger U, Lorenz B, Passarge E, et al. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1997 Aug;61(2):282-94.
81. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkings MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer.* 1992 Jul;66(1):211-9.
82. Dommering CJ, Mol BM, Moll AC, Burton M, Cloos J, Dorsman JC, et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet* 51 (6): 366-74, 2014.

83. Nájera C, Beneyto M. Retinoblastoma: implicaciones del estudio genético-molecular. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):413-4.
84. Sanger F, Air GM, Barrell BG et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature* 1977;265(5596):687-95.
85. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30(12):e57.
86. Bookstein R, Lee EY, To H, Young LJ, Sery TW, Hayes RC, et al. Human retinoblastoma susceptibility gene: genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Apr;85(7):2210-4.
87. Nichols KE, Houseknecht MD, Godmilow L. Sensitive multistep clinical molecular screening of 180 unrelated individuals with retinoblastoma detects 36 novel mutations in the RB1 gene. *Hum Mutat* 25 (6): 566-74, 2005.
88. Chen Z, Moran K, Richards-Yutz J, Toorens E, Gerhart D, Ganguly T, et al. Enhanced sensitivity for detection of low-level germline mosaic RB1 mutations in sporadic retinoblastoma cases using deep semiconductor sequencing. *Hum Mutat*. 2014 Mar;35(3):384-91.
89. Ruiz Del Río N, Abelairas Gómez JM, Alonso García de la Rosa FJ, Peralta Calvo JM, de Las Heras Martín A. Genetic analysis results of patients with a retinoblastoma refractory to systemic chemotherapy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015 Mar 25. pii: S0365-6691(15)00054-4.
90. Blanquet V, Turleau C, Gross-Morand MS, Sénamaud-Beaufort C, Doz F, Besmond C. Spectrum of germline mutations in the RB1 gene: a study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 1995 Mar;4(3):383-8.



91. Cowell JK. The genetics of retinoblastoma. Br J Cancer. 1991 Mar;63(3):333-6.
92. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. Am J Hum Genet. 1996 Aug;59(2):301-7.
93. Yandell DW, Campbell TA, Dayton SH, Petersen R, Walton D, Little JB, et al. Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counseling. N Engl J Med. 1989 Dec 21;321(25):1689-95.
94. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW, 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. J Pediatr 1998;132:505-8.
95. Sing AD, Shields CL, Shields JA. Nuevos conocimientos sobre el retinoblastoma trilateral. Cáncer.1999; 86:3-5.
96. Jurkiewicz E, Pakula-Kosciesza I, Rutynowska O, Nowak K. Trilateral retinoblastoma: an institutional experience and review of the literature. Childs Nerv Syst 2010;26:129-32.
97. Gunduz K, Muftuoglu O, Gunalp I, Unal E, Tacyildiz N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. Ophthalmology 2006;113:1558-66.
98. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. Surv Ophthalmol 2002;47:1-16.
99. Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 2009 Aug;148(2):192-8.
100. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology. 2006 Dec;113(12):2276-80.

101. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Jun;17(3):228-34.
102. O'Brien JM. Retinoblastoma: clinical presentation and the role of neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:426-8.
103. Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, Boers M. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1170-2.
104. Ghosh S, Mukhopadhyay S, Dutta SK, Chattopadhyay D, Biswas K. Diagnostic accuracy in retinoblastoma. *J Indian Med Assoc* 2010;108:509, 12-3.
105. Mahajan A, Crum A, Johnson MH, Materin MA. Ocular neoplastic disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:28-37.
106. Balmer A, Munier F, Uffer S. [Diagnostic imaging of intraocular lesions in the child]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;212:252-6.
107. Kim JW, Ngai LK, Sadda S, Murakami Y, Lee DK, Murphree AL. Retcam fluorescein angiography findings in eyes with advanced retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Dec;98(12):1666-71.
108. Apushkin MA, Shapiro MJ, Mafee MF. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:49-67.
109. Zilelioglu G, Gunduz K. Ultrasonic findings in intraocular retinoblastoma and correlation with histopathologic diagnosis. *Int Ophthalmol* 1995;19:71-5.
110. de Jong MC, de Graaf P, Brisse HJ, Galluzzi P, Göricke SL, Moll AC, et al. The potential of 3T high-resolution magnetic resonance imaging for diagnosis, staging, and follow-up of retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2015 Jul-Aug;60(4):346-55.

111. de Graaf P, Barkhof F, Moll AC. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology* 2005;235:197-207.
112. Kivela T. Trilateral retinoblastoma: un meta-análisis de retinoblastoma hereditario asociado con retinoblastoma intracraneal primario ectópico. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1829-37.
113. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1157-67.
114. Shields CL, Mashayekhi A, Luo CK, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:338-44.
115. Shields JA, Shields CL, Parson HM. Diagnóstico diferencial de retinoblastoma. *Retina.*1991; 11:232-43.
116. Shields JA, Parsons H, Shields CL. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28:338-40.
117. Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma: how good are referring physicians? *Ophthalmic Genet* 2009;30:199-205.
118. Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina* 1991;11:232-43.
119. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60:610-8.
120. De Potter P, Flanders AE, Shields JA. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33:37.

121. Ridley ME, Shields JA, Brown GC, Tasman W. Coats' disease: evaluation of management. *Ophthalmology* 1982; 89:1381-7.
122. Char DH. Coats' syndrome: Long term follow up. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:37-9.
123. Sneed SR, Blodi CF, Pulido JS. Treatment of Coats' disease with the binocular indirect argon laser photocoagulator. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:789-90.
124. Machemer R Williams JM. Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:170-81.
125. Fonseca A, Sánchez E, Abelairas J, Peralta J. El desprendimiento de retina regmatógeno en el niño y en el joven. Vitrectomía en retina pediátrica. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid: Tecnimedia editorial S.L;2000; 219-41.
126. Awan KJ, Thumayam M. Changes in the contralateral eye in uncomplicated persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 122-124.
127. Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 317-318.
128. Balazs EA. Fine structure of the developing vitreous. *Int Ophthalmol Clin* 1973; 13(3): 169-187.
129. Renz B, Vygantas C. Hyaloid vascular remnants in human neonates. *Ann Ophthalmol* 1977; 9: 179-184.
130. Jones H. Hyaloid remnants in the eyes of premature babies. *Br J Ophthalmol* 1963; 47: 39-41.

131. Gillespie SH, Dinning WJ, Voller A, Crowcroft NS. The spectrum of ocular toxocariasis. *Eye* 1993; 7:415-8.
132. Shields JA. Ocular toxocariasis: a review. *Surv Ophthalmol* 1984; 28:361-81.
133. Wan WL, Cano MR, Pince KJ, Green RL. Echographic characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology* 1991; 98:28-32.
134. Magnaval JF, Fabre R, Maurieres P, Charlet JP, de Larrard B. Application of the western blotting procedure for the inmunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res* 1991; 77:697-702.
135. Werner JC, Ross RD, Green WR, Watts JC. Pars plana vitrectomy and subretinal surgery for ocular toxocariasis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:532-4.
136. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1130-4.
137. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity: II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:906-12.
138. Peralta J, Abelairas JM, Fernández JM, Sánchez E, Fonseca A. Retinopatía del prematuro: III. Tratamiento de la RP en los grados 4 y 5. Cerclajes y vitrectomías. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en Cirugía Oftálmica Pediátrica. Tecnimedia Editorial S.L. Madrid 2000; 175-86.
139. Bhatnagar R, Vine AK. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1657-61.

140. Mansour AM, Greenwald MJ, O'Grady R. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989 May-Jun;26(3):152-4.
141. Girard B, Brezin A, Gaumond MC, D'Hermies F, Berges O, Cabanis EA, et al. [Diffuse retinoblastoma--apropos of a case] *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1989 Jan;89(1):25-30.
142. Shields JA, Shields CL, Materin M. Diffuse infiltrating retinoblastoma presenting as a spontaneous hyphema. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000 Sep-Oct;37(5):311-2.
143. Kao LY. Diffuse infiltrating retinoblastoma: an inherited case. *Retina*. 2000;20(2):217-9.
144. Benedict WF, Murphree AL, Banerjee A, Spina CA, Sparkes MC, Sparkes RS. Patient with 13 chromosome deletion: evidence that the retinoblastoma gene is a recessive cancer gene. *Science*. 1983 Feb. .25;219(4587):973-5.
145. Schipper J, Imhoff SM, Tan KE. Precision megavoltage external beam radiation therapy for retinoblastoma. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;30:65-80.
146. Shields C, Shields JA, Baez K, Cater JR, Depotter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastasis potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994; 73: 692-698.
147. Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996;77:1206e13.
148. Brisse HJ, Lumbroso L, Freneaux PC, Validire P, Doz FP, Quintana EJ. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:499-504.

149. He W, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Inomata H. A reassessment of Histologic Classification and a Immunohistochemical Study of 88 retinoblastomas. *Cancer* 1992; 70:2901-8.
150. Chong EM, Coffee RE, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Nov;130(11):1669-72.
151. McCaffery S, Wieland MR, O'Brien JM, Cooper KL, Wieland MR, Wendel RT. Atypical retinoblastoma presentations: a challenge for the treating ophthalmologist. *Arch Ophthalmol*. 2002 Sep;120(9):1222-5.
152. Stafford WR, Yanoff M, Parnell BL. Retinoblastomas initially misdiagnosed as primary ocular inflammations. *Arch Ophthalmol*. 1969 Dec;82(6):771-3.
153. Flick H, Schwab B. [Infiltrating retinoblastoma - a difficult differential diagnosis (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1980;177(2):220-4.
154. Rosselet E, Gailloud C, Verrey F. [Retinoblastoma and hypopyon] *Ophthalmologica*. 1970;161(2):139-44.
155. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Blair CJ. Spontaneous pseudohypopyon secondary to diffuse infiltrating retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1988 Sep;106(9):1301-2.
156. Bremner MH. Retinoblastoma in the anterior chamber of the eye. *Aust J Ophthalmol*. 1983 May;11(2):123-6.
157. Lopez JF, Alvarez JC. Atypical echographic forms of retinoblastomas. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1983 Nov-Dec;20(6):230-4.
158. Robins HI, d'Oleire F, Kutz M, Bird A, Schmitt-Tiggelaar CL, Cohen JD, et al. Cytotoxic interactions of tumor necrosis factor, melphalan and 41.8 degrees C hyperthermia. *Cancer Lett*. 1995 Feb 10;89(1):55-62.

159. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Schroeder RP, De Potter P. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:442-9.
160. Kovanlikaya A, Nelson MD Jr, Murphree AL. Radiological case of the month. Retinoblastoma presenting with orbital cellulitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996 Aug;150(8):873-4.
161. Ruiz del Río N, Abelairas Gómez JM, Peralta Calvo JM, Miranda Lloret P. Atypical retinoblastoma in Sotos syndrome (cerebral gigantism). *Arch Ophthalmol*. 2007 Apr;125(4):578-80.
162. Anteby I, Ramu N, Gradstein L, Miskin H, Pe'er J, Benezra D. Ocular and orbital complications following the treatment of retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol*. 1998 Apr-Jun;8(2):106-11.
163. Irvine AR, Albert DM, Sang DN. Retinal neoplasia and dysplasia. II. Retinoblastoma occurring with persistence and hyperplasia of the primary vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 May;16(5):403-7.
164. Marback EF, Arias VE, Paranhos A Jr, Soares FA, Murphree AL, Erwenne CM. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003 Oct;87(10):1224-8.
165. Ohnishi Y, Yamana Y, Minei M, Yoshitomi F. Snowball opacity in retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol*. 1982;26(2):159-65.
166. Margo C, Hidayat A, Kopelman J, Zimmerman LE. Retinocytoma. A benign variant of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1983 Oct;101(10):1519-31.
167. Aaby AA, Price RL, Zakov ZN. Spontaneously regressing retinoblastomas, retinoma, or retinoblastoma group 0. *Am J Ophthalmol*. 1983 Sep;96(3):315-20.



168. Kiratli H, Bilgiç S. Multiple bilateral retinomas. A case study. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Jan;29(1):58-60.
169. Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Spontaneous regression of bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:685-90.
170. Theodossiadis P, Emfietzoglou I, Grigoropoulos V, Moschos M, Theodossiadis GP. Evolution of a retinoma case in 21 years. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Mar-Apr;36(2):155-7.
171. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, Orlic M, Prigoda NL, Piovesan B, et al. Loss of RB1 induces nonproliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 2008 May 15;17(10):1363-72.
172. Eagle RC Jr, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1389-95.
173. Lueder GT, Héon E, Gallie BL. Retinoma associated with vitreous seeding. *Am J Ophthalmol*. 1995 Apr;119(4):522-3.
174. Balmer A, Munier F, Gailloud C. Retinoma. Case studies. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1991 Sep;12(3):131-7.
175. Gallie BL, Dupont B, Whitsett C, Kitchen FD, Ellsworth RM, Good RA. Histocompatibility typing in spontaneous regression of retinoblastoma. *Prog Clin Biol Res*. 1977;16:229-37.
176. Abramson DH. Retinoma, retinocytoma and the retinoblastoma gene. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1517-8.

177. Lam A, Shields CL, Manquez ME, Shields JA. Progressive resorption of a presumed spontaneously regressed retinoblastoma over 20 years. *Retina*. 2005 Feb-Mar;25(2):230-1.
178. Singh AD, Santos CM, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol*. 2000 Feb;118(2):199-205.
179. Khodadoust AA, Roozitalab HM, Smith RE, Green WR. Spontaneous regression of retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 1977; 21:467-78.
180. Xu X, Li B, Wang Y, Gao F, Zhang Z. Retinoblastoma spontaneous regression: clinical and histopathologic analysis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2014 Oct;50(10):729-32.
181. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol*. 1990;29(5):545-50.
182. Gallie BL, Phillips RA, Ellsworth RM, Abramson DH. Significance of retinoma and phthisis bulbi for retinoblastoma. *Ophthalmology* 1982; 89:1393-9.
183. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010;21:203-12.
184. Dudgeon J. Retinoblastoma--trends in conservative management. *Br J Ophthalmol*. 1995 Feb;79(2):104.
185. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1653-8.
186. Abelairas JM, Peralta J, de las Heras A, Sánchez M. Manejo actual del Retinoblastoma. En: Actualización en tumores intraoculares. Tecnimedia Editorial S.L. Madrid, 1999; 187-92.

187. Villamil JF , Quintero LM , Serrano RA , Moreno IA . Consideraciones clínicas, diagnósticas y de tratamiento en retinoblastoma . MedUNAB 2011; 14:180-187.
188. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:341-8.
189. Hernandez JC, Brady LW, Shields JA. External beam radiation for retinoblastoma: results, patterns of failure, and a proposal for treatment guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:125-32.
190. Toma NM, Hungerford JL, Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:112-7.
191. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):126-33.
192. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105:573-9; discussion 9-80.
193. Rodjan F, Graaf Pd, Brisse HJ, Verbeke JI, Sanchez E, Galluzzi P, et al. Second cranio-facial malignancies in hereditary retinoblastoma survivors previously treated with radiation therapy: clinic and radiologic characteristics and survival outcomes. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(8):1939-47.
194. Reisner ML, Viegas CM, Grazziotin RZ. Retinoblastoma--comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:933-41.

195. Ruiz del Río N, Abelairas Gómez JM, Peralta Calvo JM. Funcionalidad visual tras facoemulsificación de cataratas radioinducidas en pacientes tratados con radioterapia externa por retinoblastoma. 86º Congreso Sociedad española de oftalmología. Sept 2007.
196. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y et al. Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutical Radiology and Oncology and the American Association of Physiscist in Medicine. Int J Rad Oncol Biol Phys 2004; 58: 1616-1634.
197. Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Höss A, Wannenmacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for comple-shaped tumors. Int J Rad Oncol Biol Phys 2000; 48: 1371-1380.
198. Boto A, Abelairas J, Serradas J, Vidal J, Gayá F. Placas de rutenio en el tratamiento del retinoblastoma. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid: Tecnimedia editorial S.L; 2000; 317-20.
199. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds. Br J Ophtalmol 1931; 15: 673-696.
200. Stallard HB. Radiotherapy of malignant intraocular neoplasms. Br J Ophtalmol 1948; 32: 619-639.
201. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Hernández C, Brady LW. Plaque radiotherapy for retinoblastoma. OPH 1993; 100: 107-118.
202. Shields JA, Shields CL, De Potter P, Hernández JC, Brady LW. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 Cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994; 31: 242-245.

203. Packer S, Rotman M, Salanito P. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experience. *Ophthalmology* 1984; 91: 1700-8.
204. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100:216-24.
205. Shields CL, Hernández C, Shields JA, Brady LW, De Potter P. Plaque radiotherapy of retinoblastoma (letter). *Ophthalmology* 1993; 100: 1277-1278.
206. Shields CL, De Potter P, Himmelstein B, et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch ophthalmol* 1996; 114: 1330-1338.
207. Gallie BL, Budning A, DeBoer G. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1.321-1.328.
208. Shields CL, Shields JA, Needle M. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2.101-2.111.
209. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF III. Chemotherapy plus local therapy in the treatment of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1.348-1.356.
210. Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina* 2004;24:849-62.
211. Abelairas J, Peralta J, Boto A, Sánchez E, de las Heras A. Protocolos de quimioterapia. Tratamiento del retinoblastoma. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid: Tecnimedia editorial S.L; 2000; 290-91.

212. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol* 2004;138:329-37.
213. Shin JY, Kim JH, Yu YS. Eye-preserving therapy in retinoblastoma: prolonged primary chemotherapy alone or combined with local therapy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:219-24.
214. Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C, Aerts I, Cassoux N, Salviat F, et al. Treatment of retinoblastoma: The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun;38(6):535-41.
215. Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology* 2007;114:162-9.
216. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology* 2007;114:1378-83.
217. Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *International Ophthalmology Clinics* 2011;51:77-91.
218. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999; 106:1947-50.
219. Brodie SE, Pierre Gobin Y, Dunkel IJ, Kim JW, Abramson DH. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol* 2009; 119:13-22.
220. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for

intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008; 115:1398-404, 404 e1.

221. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010; 117:1623-9.

222. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Leahey A, Griffin G, et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina*. 2013 Nov-Dec;33(10):2103-9.

223. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1453-60.

224. Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R, Cao C, Jabbour PM, Shields JA. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun;38(6):542-9.

225. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)*. 2013 Feb; 27(2): 253–264.

226. Seregard S, Koch E, af Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol* 1995;79:194–5.

227. Lee V, Hungerford JL, Bunce C. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1374–80.

228. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use

intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Sep;25(5):374-85.

229. Ericson LA, Rosengren BH. Tests of intravitreal chemotherapy in retinoblastoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1962;40:121–2.

230. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar;132(3):319-25.

231. Karcioğlu ZA, Gordon RA, Karcioğlu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology* 1985;92:1763–7.

232. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE. A Phase 1/11 study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398–404.e1.

233. Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumor spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1231–6.

234. Munier FL, Soliman S, Moulin AP. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1084–7.

235. Kivelä T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2011;118:1689.e1–6.

236. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1268–71.

237. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 98 (3): 292-7, 2014.



238. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995; 32:317-22.
239. Shields CL, Santos MC, Diniz W. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:885-93.
240. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108:260-4.
241. Sánchez M, Abelairas JM, Peralta J, Sánchez E, Fernández JM. Enucleación, evisceración, prótesis oculares vascularizables. En: Actualización en Cirugía Oftálmica Pediátrica. Tecnimedia Editorial SL. Madrid 2000; 735-49.
242. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:923-31.
243. Abramson DH, Beaverson K, P Sangani, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, et al. La detección del retinoblastoma: presentar signos como pronosticadores de supervivencia del paciente y ocular. *Pediatría*. 2003; 112 (6 Pt 1): 1248-55.
244. Levy J, Frenkel S, Baras M, Neufeld M, Pe'er J. Calcification in retinoblastoma: histopathologic findings and statistical analysis of 302 cases. *Br J Ophthalmol* 2011.
245. Bullock JD, Campbell RJ, Waller RR. Calcification of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:252e5.
246. Ghassemi F, Rahmanikhah E, Roohipoor R, Karkhaneh R, Faegh A. Regression patterns in treated retinoblastoma with chemotherapy plus focal adjuvant therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Apr;60(4):599-604.

247. Dunphy EB. The story of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1964;58:539–552.
248. Abramson DH, Jereb B, Ellsworth RM. External beam radiation for retinoblastoma. *Bull N Y AcadMed* 1981;57:787–803.10.
249. Singh AD, Garway-Heath D, Love S. Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1993;77:12–16.11.
250. Shields CL, Palamar M, Sharma P. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. *Arch Ophthalmol* 2009;127:282–290.
251. Abelairas J, Peralta J, Boto A, Sánchez E, de las Heras A. Patrones de regresión. Tratamiento del retinoblastoma. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid: Tecnimedia editorial S.L; 2000; 300-01.
252. Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol*. 2003 Aug;121(8):1125-31.
253. Buys RJ, Abramson DH, Ellsworth RM, Haik B. Radiation regression patterns after cobalt plaque insertion for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1983 Aug;101(8):1206-8.
254. Aziz HA, Boutrid H, Murray TG, Berrocal A, Wolfe SQ, Pina Y et al. Supraselective injection of intraarterial melphalan as the primary treatment for late presentation unilateral multifocal stage Vb retinoblastoma. *Retina*. 2010 Apr;30(4 Suppl):S63-5.
255. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2116-21.

256. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, et al. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2087-92.

257. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep 17:1-7.

258. Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1990 Feb;108(2):205-8.

259. Shields CL, Gorry T, Shields JA. Outcome of eyes with unilateral sporadic retinoblastoma based on initial external findings by the family and pediatrician. *J Ped Ophthalmol Strab* 2004; 41:143–149.